ISSN 0025-7680

SUPLEMENTO

MEDICINA (Buenos Aires) 2015; 75: 1-38

VASCULITIS ASOCIADA A ANCA CON COMPROMISO RENAL. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

VANINA VAZQUEZ[1], ALICIA FAYAD[2], GABRIELA GONZÁLEZ[3], ALEJANDRA SMUCLIR QUEVEDO[4], JAVIER ROBAINA SINDÍN[3]

[1]*Área Nefrología, Hospital Provincial Simplemente Evita, González Catán,* [2]*Servicio de Nefrología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez,* [3]*División Nefrología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires* [4]*Instituto de Nefrología de Buenos Aires (Nephrology), Buenos Aires, Argentina*

Resumen Las vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo (ANCA), conocidas como vasculitis asociadas a ANCA (VAA) son un grupo de enfermedades caracterizadas por inflamación y necrosis de pequeños y medianos vasos. Las VAA pueden responder a diferentes protocolos de tratamiento según distintos escenarios clínicos de presentación. El diagnóstico temprano e inicio precoz del tratamiento pueden mejorar significativamente su evolución. El objetivo fue investigar la evidencia con mayor calidad disponible relativa a las diferentes estrategias terapéuticas en VAA con compromiso renal en niños y adultos, y evaluar la aplicabilidad del ANCA para el diagnóstico y seguimiento de las VAA. Se evaluó literatura, según filtros metodológicos, en las bases de *Medline*, Embase, Lilacs, *Cochrane Trials Register*, entre los años 1997 y julio de 2015. De 4236 artículos se seleccionaron 59 para el desarrollo de esta guía. La calidad metodológica para su inclusión fue analizada utilizando un *checklist* desarrollado por *Cochrane Renal Group*. Los grados de recomendación se realizaron según Niveles de Calidad de la Evidencia (*Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford*). Considerando la evidencia disponible actualmente, elaboramos 20 recomendaciones para el abordaje racional de las VAA con compromiso renal en función de la gravedad, dirigidas a médicos en la práctica diaria.

Palabras clave: anticuerpo anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA), vasculitis asociada a ANCA, poliangeitis microscópica, granulomatosis con poliangeitis, granulomatosis eosinofílica con poliangeitis, tratamiento

Abstract ***Clinical practice guideline for ANCA-associated vasculitis with renal involvement.*** The ANCA-associated vasculitis (AAV) is a group of systemic conditions characterized by inflammation and necrosis in small and medium vessels. AAV with different levels of disease severity could respond to different therapeutics protocols. Early diagnosis and treatment could significantly improve the outcome of the disease. The objective was to investigate the quality evidence in different therapeutical protocols proposed to AAV with renal involvement in pediatrics and adults patients and evaluate the ANCA applicability in AAV diagnosis and outcome. Using methodological search filters, we identified literature in Medline, Embase, Lilacs and Cochrane Trials Register published between 1997 and July 2015. From 4236 articles, 59 were included. The quality of evidence was assessed using the check list designed by the Cochrane Renal Group. The strength of recommendation was determinated by Levels of Evidence (Oxford Centre for Evidence-based Medicine). On the basis of current evidence, 20 recommendations were elaborated for the treatment and monitoring of patients with AAV with renal involvement in several clinical scenarios, in order to provide physicians a rational approach in daily clinical practice.

Key words: anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA-associated vasculitis, microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with poliangiitis, treatment

Las vasculitis de pequeños vasos asociadas a anticuerpo anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) son entidades que tienen en común la infiltración de leucocitos y en su mayoría, la presencia de ANCA (tipo anti-proteinasa 3 ANCA-PR3 o anti-mieloperoxidasa ANCA-MPO), con una amplia variedad en su presentación clínica, desde manifestaciones leves en piel, articulaciones o sistema nervioso periférico hasta el compromiso grave de órganos vitales, como la glomerulonefritis rápidamente evolutiva (GNRE) o la hemorragia alveolar.

Desde el año 1990, el Colegio Americano de Reumatología (ACR)[1, 2] estableció los criterios para el diagnóstico de las formas más prevalentes de vasculitis que actualmente han experimentado modificaciones, a fin de clasificar los síndromes vasculíticos en entidades homogéneas para su estudio. En el año 2012 se publicaron los resultados del consenso de Chapell Hill (CHCC), en donde la etiología, características clínicas, patológicas y patogenéticas son las bases de la nueva nomenclatura de las vasculitis, con reconocimiento en esta clasificación del potencial valor del ANCA y de las vasculitis asociadas a ANCA (VAA)[3].

Dirección postal: Dra. Vanina Vazquez, Hospital Simplemente Evita, Dr. Equiza 3610, 1759 González Catán, Buenos Aires, Argentina
e-mail: vazquezvanina64@gmail.com

Definiciones de VAA según CHCC 2012*

GPA (Granulomatosis con poliangeitis, previamente enfermedad de Wegener)
Vasculitis necrotizante de pequeños vasos, inflamación granulomatosa necrotizante de vías aéreas superior e inferior, glomerulonefritis necrotizante crecéntica pauci-inmune, focal y segmentaria frecuente

MPA (Poliangeitis microscópica)
Vasculitis necrotizante afectando predominantemente pequeños vasos (10-20%) arterias pequeñas y medianas, glomerulonefritis necrotizante crecéntica pauci-inmune focal y segmentaria muy frecuente, capilaritis pulmonar frecuente. Sin inflamación granulomatosa

VLR (Vasculitis limitada a riñón)
Forma de MPA localizada. Glomerulonefritis necrotizante, asociadas a ANCA: 90% se presentan con semilunas, necrosis fibrinoide focal segmentaria

EGPA (Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis, previamente Síndrome de Churg-Strauss)
Inflamación granulomatosa necrotizante rica en eosinófilos del tracto respiratorio, vasculitis necrotizante de vasos pequeños, eosinofilia sérica y asma, infrecuente glomerulonefritis necrotizante crecéntica

**Adaptado de 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides*[3]

El abordaje de las VAA debe ser interdisciplinario, ya que en general se trata de enfermedades con expresión sistémica. Tres aspectos son importantes al definir el diagnóstico clínico de las VAA: el estadio de la enfermedad, la diferenciación entre vasculitis activa y daño provocado por la enfermedad o por los fármacos acumulados durante su tratamiento y la evaluación de la calidad de vida de estos enfermos. Existe un consenso general en el abordaje terapéutico del paciente con VAA según la gravedad de la enfermedad al momento del diagnóstico (Tabla 1), basado en las Recomendaciones de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) en el manejo de las vasculitis de pequeños y medianos vasos publicadas en el año 2009[4].

Para medir "actividad" de la enfermedad se utiliza una herramienta validada y ampliamente utilizada, el *score* de BVAS[5,6], que categoriza el compromiso de órganos y la actividad de la enfermedad en cada sistema, definiendo actividad como las anormalidades provocadas por la enfermedad de reciente diagnóstico o por empeoramiento en las últimas cuatro semanas. Los valores en ascenso de este *score* son un predictor negativo de supervivencia en la VAA. Para la GPA, existe un *score* específico, el BVAS/WG[7].

Cuando evaluamos la actividad de la enfermedad debemos considerar lo inherente a "enfermedad activa" y lo relacionado a "daño permanente" ocasionado por la enfermedad. Las anormalidades producidas por la vasculitis que persisten por más de cuatro semanas, se denominan enfermedad persistente y dan origen al "daño" que se define como los cambios irreversibles resultantes de la cicatrización y presentes por lo menos durante tres meses.

El daño acumulado desde el inicio de la enfermedad se evalúa a través del *score* de VDI (índice de daño por vasculitis). Éste puede ser atribuido a la vasculitis, a efectos adversos (EA) de su tratamiento o a otras comorbilidades y por lo tanto, podrá ser utilizado como parámetro de su evolución[8].

La evaluación de la calidad de vida de los pacientes con VAA es de sumo interés, ya que suelen quejarse de falta de bienestar y esta característica, que se repite en los pacientes portadores de VAA, debería ser reconocida como una condición de actividad persistente de las formas limitadas. Se puede evaluar a través del uso de cuestionarios en salud (SF-36)[9,10], con los que se puede definir los componentes físicos y mentales que suelen estar disminuidos en las VAA[11].

El pronóstico al momento del diagnóstico también puede ser medido a través de un *score* validado, el *Five-Factors Score*, que nos puede aportar información sobre la potencial mortalidad a cinco años[12].

Hasta fines de 1960 no existía un tratamiento efectivo para las GNRE, algunas de ellas asociadas a vasculitis y con progresión a la pérdida total de la función renal en más del 90% de los casos. La introducción de los glucocorticoides (GC) y la ciclofosfamida (CFM) como tratamiento para esta enfermedad, mejoró dramáticamente el pronóstico de las vasculitis con compromiso de órganos vitales, observándose una reducción importante en la mortalidad con incremento en la morbilidad, en relación a EA asociados a los inmunosupresores (IS) indicados. Asumiendo el beneficio observado y con el fin de reducir los EA, se desarrollaron numerosos esquemas terapéuticos: combinación de IS, aféresis, inmunoglobulinas y biológicos, constituyendo actualmente las estrategias terapéuticas utilizadas en el tratamiento de las VAA.

TABLA 1.– *Categorización de las VAA según European Vasculitis Study (EUVAS)**

Categoría	Definición
Localizada	Compromiso del tracto respiratorio superior y/o inferior sin ningún otro compromiso sistémico o síntomas constitucionales
Sistémica temprana	Cualquier afección sin compromiso de órgano blanco o enfermedad con riesgo de vida, creatinina sérica < 1.36 mg/dl
Generalizada	Compromiso renal o de cualquier otro órgano blanco, creatinina sérica < 5.68 mg/dl
Grave	Fallo renal o de cualquier órgano vital, creatinina sérica > 5.68 mg/dl
Refractaria	Enfermedad progresiva que no responde al tratamiento con corticoides y ciclofosfamida

(*) Adaptado de Mukhtyar C y col. 2009[4]

Los recientes aportes realizados acerca de la patogenia, las formas clínicas con gravedad variable, la influencia de aspectos genéticos y el potencial rol del ANCA, permiten generar esquemas terapéuticos de distinta complejidad para lograr los mayores beneficios en pacientes con VAA, con el menor número de EA. El análisis de los resultados de los diferentes estudios de calidad es el objetivo de esta exhaustiva investigación llevada a cabo por los autores, miembros del Consejo de Glomerulopatías de la Asociación Nefrológica de Buenos Aires (ANBA), regional de la Sociedad Argentina de Nefrología, con el fin de brindar información rigurosa que permita orientar al médico en las diferentes zonas de nuestra región (con mayor o menor disponibilidad de los tratamientos recomendados), en la elección de la terapéutica óptima para sus pacientes.

Objetivos generales

Evaluar la evidencia de calidad disponible en la literatura médica relativa a las diferentes estrategias terapéuticas en VAA en adultos y niños con compromiso renal, a fin de proveer información de calidad para la toma de decisiones que permitan el adecuado tratamiento de esta enfermedad.

Objetivos específicos

Evaluar en la literatura disponible, la eficacia y la seguridad de las diferentes intervenciones terapéuticas en VAA con compromiso renal.

Evaluar la utilidad e interpretación clínica del test ANCA en las VAA.

Métodos

Estrategia de búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas

La búsqueda de la literatura pertinente a VAA con compromiso renal se realizó utilizando las siguientes bases de datos electrónicas: Medline (desde 1996 a julio de 2015), Embase (desde 1988 a julio de 2015), Lilacs (desde 2000 a julio de 2015) y el registro de ensayos clínicos controlados y aleatorizados de la Colaboración Cochrane *Cochrane Trials Register Group* y *Tripdatabase*.

Se utilizaron los siguientes filtros metodológicos: revisiones sistemáticas (RVS), meta-análisis (MA), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), ensayos clínicos controlados (ECC) y cohortes prospectivas y retrospectivas.

La estrategia para la búsqueda incluyó los siguientes términos: #1*glomerulonephritis*, #2 *rapid* near progress* near glomeruloneph* or crescent* near glomeruloneph** #3 *glomerulonephritis*, #4 *antineutrophil near cytoplasmic*.

Para la base central: #5 *vasculitis*, #6 *polyarteritis*, #7 *goodpasture*, #8 *microscopic polyangiitis* #9 (*acute near glomeruloneph**), #10 (#1 *or* #2 *or* #3 *or* #4 *or* #5 *or* #6 *or* #7 *or* #8 *or* #9). 1. *exp. Wegener granulomatosis*/ 2. *exp. vasculitis/or exp. glomerulonephritis/ or antibodies, antineutrophil cytoplasmatic/ or exp. polyarteritis nodosa/ or exp Goodpasture* 3. *rapidly progressive glomerulonephritis.tiab*. 4. *exp. microscopic polyangiitis*/ 5. *vasculitis tiab.* 6. *(rapid progress glomeruloneph).tiab.* 7. *or* 1-6. 8. *randomized controlled trial* 9. *controlled clinical trial* 10. *cohort study.*

Para Medline: 13. *or*/ 10-12 14. *Human/non animal / non-limited forms of VAA*. 1. *exp. Wegener´s granulomatosis* 2. *exp. rapidly progressive glomerulonephritis* 3. *exp.*

neutrophil cytoplasmatic antibody/ 4. *exp. vasculitis* 5. *exp. polyarteritis nodosa/or exp. microscopic polyangiitis/or exp. glomerular basement membrane/or exp. antibody* 6. *or*/ 1-5 7. *randomized controlled trial* 8. *controlled clinical trial* 9. *cohort study*.

Para Embase: 10.*double blind procedure*/ 11. *prospective study*/ 12. *evaluation and follow up/randomization* 13. *Limit to human* 14. 7 *and* 13.

Para Lilacs: (*http:// bases.bireme.br*): *rapidly progressive glomerulonephritis or progressive glomerulonephritis or Wegener´s granulomatosis or polyarteritis nodosa or microscopic polyangiitis or vasculitis systemic.*

En la lista de Referencias se identificaron artículos que fueron también ingresados en la búsqueda. De los artículos duplicados se incluyó el más completo.

La calidad metodológica de los estudios para su inclusión, fue analizada por los investigadores en forma independiente, utilizando el *checklist* desarrollado por la *Cochrane Renal Group* para los ECCA: aleatorización, enmascaramiento en la asignación de la intervención, ciego, análisis de resultados según intención de tratar y pérdidas en el seguimiento. Los disensos fueron resueltos por consenso entre los investigadores.

De los artículos incluidos se obtuvieron los textos completos, se completaron las planillas para consignar calidad metodológica y el análisis del estudio. Se identificaron 4236 artículos, evaluados según *abstract* o títulos. Se excluyeron 4167 por las siguientes razones: otras vasculitis, resultados no relevantes, tamaño muestral <20, estudios duplicados, protocolos, editoriales y guías de práctica clínica. Se obtuvieron los textos completos de 69 artículos restantes, aplicándose en estos los criterios de inclusión antes mencionados, quedando seleccionados 59 para el desarrollo de esta guía (Fig. 1).

Niveles de evidencia y grados de recomendación

El diseño de un estudio de investigación hace que este tenga diferentes probabilidades de incurrir en sesgos o errores sistemáticos que limiten su validez interna (es decir, posibilita que los resultados de los estudios a analizar sean más o menos confiables o en términos estadísticos se acerquen más o menos a la verdad), permitiendo una clasificación jerarquizada de la evidencia, estableciendo de esta manera, recomendaciones con respecto a realizar o no determinadas intervenciones médicas.

Los grados de recomendación se determinan a partir de la calidad de la evidencia y del grado de beneficio neto (diferencia entre beneficio y daño) de la intervención evaluada. Utilizaremos las tablas de Niveles de Calidad de la Evidencia realizadas por el *Centre for Evidence-Based Medicine (CEMB)* de Oxford[13].

Intervenciones terapéuticas en las VAA con compromiso renal

El tratamiento de las VAA está en estricta relación con el momento evolutivo y con la gravedad de la enfermedad.

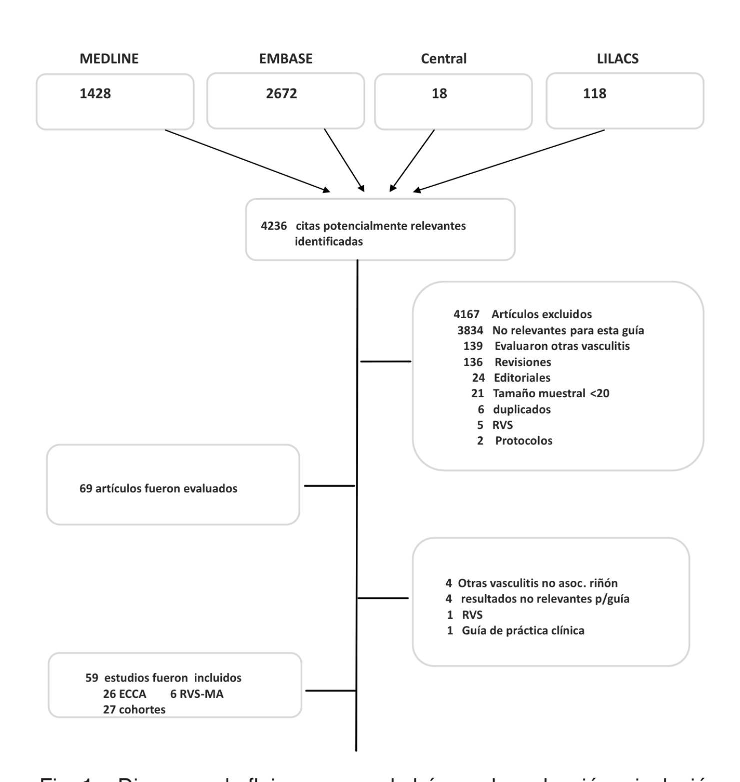


Fig. 1.– Diagrama de flujo: proceso de búsqueda, selección e inclusión de los estudios contenidos en esta guía

Se divide en dos etapas: la primera o fase de inducción de la remisión, comprende un período de 3 a 6 meses, donde se intenta controlar precoz y rápidamente la actividad de la enfermedad y la segunda o fase de mantenimiento de la remisión, más prolongada en el tiempo (de aproximadamente 18 meses de duración), tiene como objetivo prevenir las recaídas mediante el uso de IS con menor toxicidad en relación a los utilizados en la inducción, dada la mayor duración de esta etapa.

Con las estrategias terapéuticas actuales se ha logrado mejorar la supervivencia y por lo tanto son frecuentes las recaídas y la necesidad de re-inducción de la remisión, impactando en la morbimortalidad a corto y largo plazo[14,15]. La probabilidad de muerte por EA asociados a la inmunosupresión es tres veces mayor con relación a eventos asociados a la propia enfermedad durante el primer año de tratamiento[16].

La tasa de mortalidad estandarizada es 2.0 en el primer año de enfermedad, alcanzando el 1.3 en los siguientes años debido al incremento en la tasa de infecciones, el desarrollo de tumores malignos y otros EA[17].

Considerando estas perspectivas, el tratamiento eficaz de las VAA implica el control de la enfermedad equilibrando los riesgos inherentes a las estrategias inmunosupresoras implementadas.

Los ensayos clínicos que se desarrollaron en la presente Guía, demostraron que los pacientes con distintas gravedades de VAA responden a diferentes protocolos de tratamiento. Estos pacientes pueden variar su categoría de gravedad en el transcurso de su enfermedad y, en ese caso, los tratamientos también deberían ser modificados[4].

Etapa de inducción de la remisión

Comprende un período de 3 a 6 meses y tiene como objetivo el control precoz de la actividad de la enfermedad. Numerosos ECCA han combinado diferentes IS a fin de optimizar el tratamiento minimizando los EA a corto y largo plazo en pacientes con VAA.

a. Ciclofosfamida

La ciclofosfamida (CFM) es un droga alquilante citotóxica, con capacidad para destruir linfocitos B y T. La CFM es hidroxilada por el sistema citocromo P-450 a nivel hepático. Los compuestos activos finales fosforamida y acroleína forman puentes que impiden la duplicación del ADN, provocando muerte celular. Es el IS de primera línea para la etapa de inducción de la remisión en VAA.

En la década del ‘80 fue publicada la primera serie de pacientes tratados con CFM y GC, que demostró una reducción sustancial en la mortalidad de los mismos con GPA[18]. Los estudios de cohortes con un período de seguimiento adecuado (mediana 5.5 años) mostraron 75% de remisión con ≥ 80% de supervivencia, confirmando los beneficios de la terapia combinada[18,19]. Sin embargo, se describió una elevada incidencia de EA asociados a dosis acumulativas tóxicas, generadas por períodos prolongados de tratamiento con IS (EA 42%), siendo las infecciones (46%)[20], la infertilidad (57%) y las neoplasias[21,22], las más graves. En pediatría se considera segura una dosis acumulada de CFM de 180 mg/kg/vida[23] y en la población adulta, ≤ 36 g/vida[24]. Esta dosis es superada cuando se indica el tratamiento convencional, y por ello surge la necesidad de nuevos estudios controlados, promovidos por EUVAS, con el propósito de optimizar la dosis de CFM (disminuir su toxicidad, manteniendo su eficacia).

¿Es la CFM un inmunosupresor eficiente y seguro para la inducción de la remisión en pacientes con VAA?

Entre 1997 y 1998 tres ECCA evaluaron el uso de un esquema terapéutico con CFM en pulsos endovenosos (ev) que fueron comparados con CFM vía oral (vo) más pulsos de metilprednisolona ev (MPS) en pacientes con GPA solamente[25] o bien, con GPA o MPA[26,27]. Un estudio sumó a este tratamiento inmunoglobulina G endovenosa (IVIG) y plasmaféresis (PF) en pacientes con ambas formas clínicas y poliarteritis nodosa[27]. Estos estudios fueron incluidos en un MA por de Groot y col.[28] en el año 2001, con el objetivo de investigar la eficacia y seguridad de la CFM ev comparada con CFM vo, asociadas a diferentes esquemas de GC. De un total de 14 estudios incluidos, el análisis correspondiente a los ECCA evaluados[25-27] sobre 143 pacientes con predominio de GPA (78%), mostró una reducción significativa en el riesgo de fracaso de la inducción del grupo con CFM ev comparada con vo (Peto OR 0.29, IC95% 0.12 a 0.73, p 0.009), con incremento significativo en el riesgo de leucopenia (Peto OR 0.36, IC95% 0.17 a 0.78) y de infecciones, y sin diferencias significativas en las recaídas (42% CFM ev vs. 28.6% CFM vo), número de muertes y ERCT entre grupos. Este MA en relación a los ECCA incluidos, presenta importantes limitaciones por diferencias en la población evaluada (ausencia de análisis de subgrupos para formas clínicas con mayor riesgo de recaídas), en los esquemas terapéuticos no comparables (medicaciones coadyuvantes) y en los criterios de remisión y recaída, generando resultados con elevada heterogeneidad ($I_2 \geq 70$).

Considerando los resultados observados con la CFM durante la inducción, definidos por un incremento en los beneficios (mayor eficacia) con aumento en el riesgo de EA, asociados específicamente a dosis acumulada del IS (menor seguridad), se plantearon nuevas estrategias con el propósito de optimizar la dosis de CFM mediante la reducción de la dosis acumulativa y/o el empleo de otros IS, que pudieran mantener su eficacia en las diferentes formas clínicas de VAA con distintos niveles de gravedad, con reducción de EA.

¿Es posible reducir la dosis de la CFM en la etapa de inducción de la remisión en VAA, a fin de disminuir su toxicidad y manteniendo su eficacia?

En el año 2009, de Groot y col.[29], publicaron los resultados de un estudio controlado aleatorizado, multicéntrico denominado CYCLOPS, cuyo objetivo fue comparar pulsos de CFM ev vs. CFM vo para la inducción de la remisión, en pacientes con VAA generalizada y glomerulonefritis (GN) activa. Se excluyeron aquellos con hemorragia pulmonar y creatinina (Cr) $\geq$ 5.68 mg/dl. De un total de 160 reclutados con debut de MPA, GPA y MPA limitada a riñón, se aleatorizaron 149 a recibir CFM en pulsos ev (n 76) con reducción de la dosis según edad (>60 años), Cr >1.7 mg/dl y recuento de glóbulos blancos vs. CFM vo (n 73) y prednisona hasta la remisión. Todos recibieron terapia de mantenimiento con azatioprina (AZA) hasta el mes 18. El seguimiento fue de 18 meses, con un rango de 0.25 a 18 (Fig. 2). En el análisis de resultados, el 78.9% de la cohorte alcanzó la remisión al mes 9. No se observaron diferencias significativas en la remisión (CFM ev 88.1% vs. oral 87.7%), en el tiempo en alcanzarla (p 0.59) ni en la tasa de recaídas entre ambos grupos (CFM ev 17.1% vs. oral 8.21%). En este último resultado, si bien el porcentaje de recaídas es mayor en el grupo CFM ev, la ausencia de significancia estadística puede atribuirse al reducido tamaño muestral. Del total de muertes (14), 8 ocurrieron durante la etapa de inducción, siendo elevada la mortalidad antes de alcanzar la remisión (57%), sin diferencias entre los grupos con respecto a mortalidad global (5 muertes con CFM ev vs. 9 con vo). Tampoco se observaron diferencias en la evolución a la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) con CFM ev (4/76) vs. vo (1/73). La probabilidad de leucopenia fue menor en el grupo con CFM ev, con un HR 0.41, IC95% 0.23 a 0.71 (26% vs. 45%, p 0.016), coincidiendo con los resultados informados en dos MA[28,30]. La dosis acumulativa de CFM fue mayor en el grupo vo (15.9 vs. 8.2 g). Los autores concluyeron que la CFM ev no es inferior a la CFM vo en la inducción de la remisión en pacientes con VAA, alcanzando dosis acumulativas más bajas con menor riesgo de leucopenia.

Limitaciones del estudio: ausencia de análisis de subgrupos (pacientes con distintas formas clínicas de VAA fueron analizadas de manera conjunta), bajo poder para detectar diferencias entre grupos especialmente en recaídas (tamaño muestral), tiempo de seguimiento insuficiente para detectar efectos inherentes a la reducción de la dosis acumulativa y ausencia de biomarcadores objetivos para definir remisión.

En 2010, Walters y col.[30], publicaron una RVS cuyo objetivo fue evaluar beneficios y daños de los diferentes tratamientos realizados en adultos con VAA. En el análisis de la intervención CFM ev vs. vo se incluyeron cuatro ECCA, descriptos previamente[25-27,29]. No se observaron diferencias en el riesgo de muerte entre ambas intervenciones a diferentes intervalos: 3, 6, 12 y 18 meses (RR 0.77 IC95% 0.44 a 1.72, p 0.34). El porcentaje de remisión fue equivalente en ambos grupos (RR 0.99 IC95% 0.96 a 1.03, p 0.78), con moderada heterogeneidad (I_2 34%, 4 estudios con 714 pacientes). Se observó un incremento en el riesgo de recaídas en el grupo CFM ev (RR 1.79 IC95% 1.11 a 2.87, p 0.02, I_2:0%), siendo la leucopenia menos frecuente con CFM ev (RR 0.53 IC95% 0.36 a 0.71, p 0.0009, I_2:0%). En la evaluación del riesgo de ERCT, se observó un mayor requerimiento dialítico en el grupo con CFM ev (18/123 vs. 9/122 en grupo CFM vo),

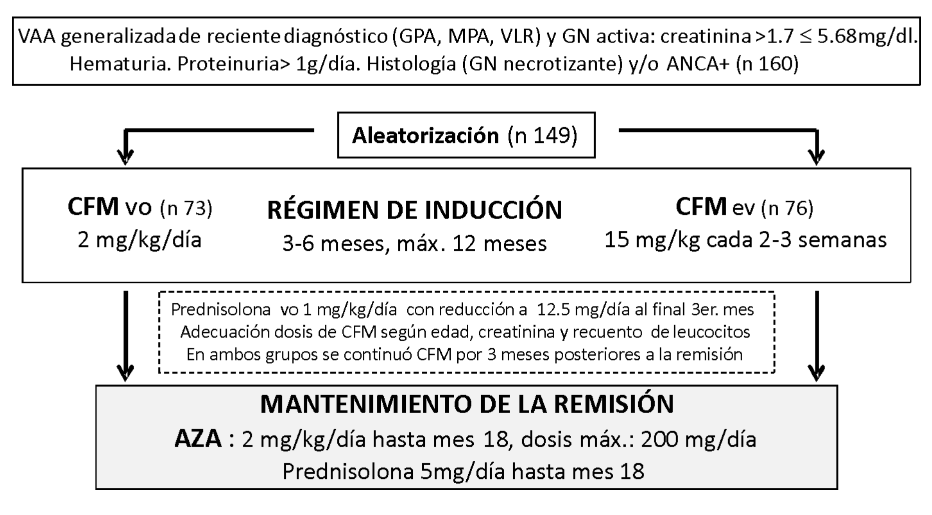


Fig. 2.– Estudio CYCLOPS
CFM: ciclofosfamida; AZA: azatioprina

sin detectarse diferencias significativas (bajo poder de la RVS asociado al reducido número de estudios incluidos, de pacientes y de eventos).

Los resultados permiten concluir que la CFM es eficaz para inducir remisión independientemente de la vía de administración. La CFM ev se asocia a menor riesgo de leucopenia e infecciones con mayor riesgo de recaídas. El reducido número de estudios sumado a diferencias en los regímenes terapéuticos (con respecto a dosis y duración), definiciones de resultados, gravedad de las VAA y tiempo de seguimiento, generan bajo poder en la RVS y heterogeneidad en los resultados.

Posteriormente, Harper y col.[31], en el año 2012 publicaron los resultados a largo plazo del estudio CYCLOPS. Del análisis retrospectivo de 148 pacientes, seguidos durante 4.3 años (rango 2.95 a 5.44), no se observaron diferencias en la supervivencia en ambos grupos (p 0.92). Un mayor porcentaje presentó recaídas en el grupo de CFM ev (39.5% vs. 20.8% vo), siendo el riesgo de recaídas significativamente menor para el grupo con CFM vo (HR 0.50, IC95% 0.26 a 0.93, p 0.029). No se encontraron diferencias en EA ni en la evolución de la función renal, a pesar de la diferencia en el riesgo de recaídas detectadas en uno de los grupos. Esto no afectó la evolución de la función renal al final del estudio (p 0.82) ni la morbilidad (EA). En el análisis multivariado, los factores asociados al riesgo de recaídas fueron la vía de administración ev, en referencia a dosis acumulada de CFM (HR 0.46 IC95% 0.25 a 0.86, p 0.015) y la presencia de PR3 (HR 2.47 IC95% 1.32 a 4.59, p 0.004).

Las limitaciones del estudio incluyen el tipo de diseño retrospectivo (sesgos inherentes a recolección de datos), ausencia de información sobre los efectos del descenso de la dosis de CFM según los subgrupos considerados (edad y función renal). Si bien este estudio aportó tasas de recaídas, el estudio original no fue diseñado para evaluarlas.

Numerosos estudios de cohortes retrospectivas describen las formas clínicas y los resultados a largo plazo de pacientes con VAA (GPA especialmente) con diferentes intervenciones terapéuticas, pero no hay estudios controlados que hayan evaluado la eficacia y seguridad de CFM en pulsos ev vs. vo en niños con VAA generalizada y GN activa[32]. Considerando que los patrones clínicos son similares a los adultos con VAA (GPA) con diferente frecuencia en la afectación de órganos involucrados[33], el tratamiento indicado incluye tres pulsos de MPS (10 mg/kg/dosis, máximo 1 g/dosis) seguido de CFM en pulsos ev mensuales, durante 6 meses (500 mg/m^2/dosis, máximo 1 g/dosis) con GC vo en dosis decreciente, durante al menos 18 meses, con estrictos controles de recuento de glóbulos blancos pre y pos-infusión de CFM (día 10 a 14).

Con los estudios disponibles y las limitaciones metodológicas observadas (reducido tamaño muestral[25-27], aleatorización no clara[25] e inadecuada[26], asignación enmascarada no clara y sin análisis por intención de tratar[25,26] y pérdida en el seguimiento del 16%)[26], sumados a las diferencias observadas en la intervención (dosis[26], intervalos de dosis[25-27,29], ajustes por edad y por filtrado glomerular[29] y diferencias en la gravedad de VAA)[25,29], los estudios han demostrado que la eficacia de la CFM ev para alcanzar la remisión en pacientes con VAA generalizada y con compromiso renal grave no es inferior a la CFM vo. A largo plazo, la CFM ev podría asociarse a un mayor riesgo de recaídas en relación a la vo (relacionado a la dosis total acumulada del IS), sin incremento de la morbi-mortalidad, probablemente por la menor dosis acumulativa.

Aspectos a considerar cuando se utiliza ciclofosfamida

El uso de la vía ev implica en el régimen convencional de inducción, una dosis acumulativa total de CFM no mayor a 20 g, que representa el 50% de la dosis habitualmente necesaria si se usa la vo, muy por debajo del umbral de riesgo para desarrollar procesos neoplásicos. Los protocolos de inducción con CFM ev a diferentes dosis (15 mg/kg/dosis[27] o 0.75 mg/m^2/dosis[25]), no han demostrado diferencias en la remisión, aunque no hay trabajos que comparen ambas dosis entre sí, encontrándose a su vez un incremento en la tasa de recaídas cuando se utiliza la vía ev, probablemente asociada a menor dosis total de CFM[29,30].

El grado de leucopenia y neutropenia es dosis-dependiente. La supresión es máxima a los 10-12 días después de la administración intravenosa. Debe evitarse que el recuento leucocitario descienda a $\leq$ 3000/mm^3 y que los neutrófilos sean inferiores a 1000/mm^3 ajustando la dosis hasta recuperar los niveles deseados. La hiperhidratación ev (3000 ml/m^2/día) en los niños que recibirán CFM debe ser estrictamente controlada, comenzando la infusión si la densidad urinaria es baja (cercana a 1.000), con un ritmo diurético adecuado para evitar la cistitis hemorrágica y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Si no es posible hiperhidratar al paciente (adulto o niño) por fallo renal anúrico/oligoanúrico se debe administrar mesna. Debería evitarse el tratamiento concomitante con alopurinol ya que incrementa el riesgo de leucopenia. La reducción estandarizada de la dosis ev según edad y función renal habrían mejorado la seguridad de la CFM.

En el análisis multivariado de un estudio retrospectivo[34], la edad (>65 años) y la Cr >4.5 mg/dl fueron predictores independientes de mortalidad. Por su parte, Pagnoux y col.[35] también evaluaron el uso de IS en añosos. En el año 2015 publicaron resultados de un ECCA multicéntrico, denominado CORTAGE, cuyo objetivo fue optimizar las estrategias inmunosupresoras (descenso rápido de la dosis de GC y limitada exposición a CFM) en pacientes con debut de vasculitis (PAN, GPA, MPA o

Vasculitis sistémicas necrotizantes (PAN,GPA,MPA,EGPA) de reciente diagnóstico
Edad ≥ 65 años. (n 108)

Aleatorización (n 104)

RÉGIMEN DE INDUCCIÓN

GRUPO EXPERIMENTAL (n53)
GC ~ 9 meses + CFM

GC: MPS ev 1g/día x 3 días (graves)
Pred. vo 1mg/kg/día en descenso después de 3 semanas, hasta alcanzar 30 mg/día en la semana 7. Luego 7 mg/día hasta el mes 6 y suspendidos al mes 9

CFM ev: pulsos fijos de 500 mg cada 2-3 semanas (máx. 6), hasta remisión

GRUPO CONVENCIONAL (n51)
GC ~ 26 meses + CFM

GC: MPS ev 1g/día x 3 días (graves)
Pred. vo 1mg/kg/día en descenso después de 3 semanas, hasta alcanzar 30 mg/día en la semana 7. Luego 12.5 mg/día hasta el mes 6 y suspendidos luego de un total de 26 meses

CFM ev: pulsos de 500 mg/m^2 cada 2-3 semanas , hasta remisión

MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN:
Cambio de CFM a **AZA o MTX** (o MF en pacientes con contraindicación o intolerancia a los anteriores), en dosis convencionales por al menos 18 meses

Fig. 3.– Estudio CORTAGE
GC: glucocorticoides; MTX: metotrexate

EGPA) de 65 años o mayores. Un total de 104 (edad media 75.2 ± 6.3 años) fueron asignados a recibir GC por 9 meses y CFM ev hasta alcanzar la remisión (grupo experimental, n 53) con mantenimiento de AZA, MTX o micofenolato (MF) durante un mínimo de 18 meses, GC durante 26 meses (grupo control, n 51) combinado con CFM ev y similar mantenimiento (Fig. 3). El objetivo primario fue la aparición de ≥ 1 EA serio dentro de los 3 años de seguimiento y los secundarios, porcentaje de remisión y recaídas. Luego de 3 años de seguimiento, se observó una reducción del 39% en el riesgo de EA a favor del grupo experimental (HR 0.61, IC 95% 0.38 a 0.97). La supervivencia libre de EA fue 37.6% (IC95% 26.4 a 53.7) para el grupo experimental vs. 19.2% para el control (IC95% 10.9 a 34.1), siendo esta diferencia significativa (p 0.04). El 88% alcanzó la remisión en la rama asignada inicialmente (47% vs. 44% control, p 0.37), sin diferencias en relación a la mortalidad ni a la supervivencia libre de recaídas a 3 años. Los autores concluyeron que los tratados con un régimen que limite la exposición a GC con una dosis fija baja de CFM ev puede mejorar los cuidados estándares en esta entidad.

De igual manera, la dosis de CFM ev debería reducirse en 25% en mayores de 60 años y 50% en mayores de 70 años[26,29] (Tabla 2).

Otra estrategia que permitió optimizar la dosis de CFM, fue adecuar la intervención con IS durante el período de inducción según gravedad y extensión de la VAA[36].

TABLA 2.– *Pulsos de ciclofosfamida. Ajuste de dosis según edad y función renal*

	Creatinina	
Edad	1.69 -3.39 mg/dl	3.39 -5.65 mg/dl
< 60 años	15 mg/kg	12.5 mg/kg
> 60 y < 70 años	12.5 mg/kg	10 mg/kg
> 70 años	10 mg/kg	7.5 mg/kg

¿Es posible reemplazar a la CFM por otro IS en la etapa de inducción de VAA según gravedad, con similar eficacia y menor toxicidad?

b. Metotrexate

El metotrexate (MTX) es un antimetabolito que actúa inhibiendo competitivamente la enzima dihidrofolatorreductasa (indispensable en la síntesis de timidina, nucleótido requerido para la formación de ADN, ARN, timidilatos y proteínas). Esta droga inhibe parcialmente el sistema inmunitario y la inflamación articular autoinmune crónica (por un mecanismo no del todo conocido). El MTX se elimina fundamentalmente por riñón, por lo que su administración en la enfermedad renal crónica (ERC) resulta en una disminución en la excreción de la droga con un aumento potencial de su toxicidad[37], y está contraindicado en la insuficiencia renal y hepática.

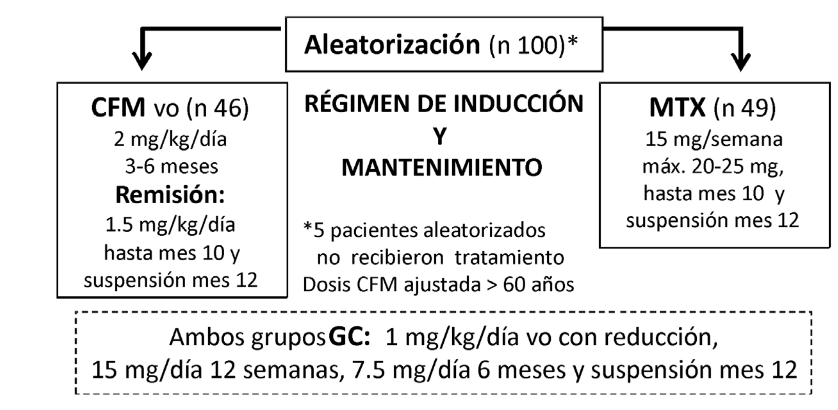


Fig. 4.– Estudio NORAM

*¿El MTX podría reemplazar a la CFM en la etapa de inducción de la VAA sistémicas tempranas con compromiso rena*l?

En el año 2005, De Groot y col.[38] desarrollaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, conocido como NORAM. El objetivo fue evaluar si el MTX es comparable a la CFM vo en la inducción de remisión en VAA sistémica temprana. Se aleatorizaron 95 pacientes con debut de VAA (GPA 94% y MPA 6%), con compromiso de uno o más órganos sin riesgo de vida, Cr < 1.68 mg/dl, sin cilindros hemáticos y con proteinuria <1.0 g/día, seguidos durante 18 meses. Se asignaron dos ramas de tratamiento: MTX (n 46) y CFM vo (n 49) ajustada según la edad (> 60 años), estableciendo dosis máximas en ambas intervenciones durante 12 meses. Los GC acompañaron ambas ramas, con descenso gradual y suspensión al finalizar el tratamiento (Fig. 4). La actividad fue medida según BVAS. Al sexto mes, la proporción de pacientes que alcanzaron remisión con MTX no fue inferior al grupo con CFM con compromiso pulmonar al diagnóstico, siendo más tardía en pacientes con enfermedad extensa (≥ 5 órganos o DEI ≥ 10). Al mes 18, el porcentaje de recaídas fue elevado en ambos grupos, siendo el tiempo a la recaída más precoz para MTX. La leucopenia fue más frecuente con CFM y la disfunción hepática con MTX (Tabla 3). Con estos resultados, los autores concluyeron que el MTX podría utilizarse en la etapa de inducción en este grupo específico con enfermedad sistémica temprana, con Cr <1.68 mg/dl y sin compromiso de órganos críticos, siendo necesario extender la inmunosupresión por más de 12 meses, por el porcentaje elevado de recaídas posteriores a la suspensión precoz de los IS.

Las limitaciones del estudio fueron el tamaño muestral no adecuado, la asignación enmascarada de la intervención no descripta y la ausencia de ciego, comprometiendo su validez interna. Estos resultados son aplicables únicamente en pacientes con VAA sistémicas tempranas (validez externa).

TABLA 3.– *Resultados de estudio NORAM*

Resultados	CFM	MTX	p
Remisión 6to.mes (%)	93.5	89.8	NS
Recaídas (%)	46.5	69.5	NS
Tiempo/recaída (días)	15	13	NS
Leucopenia (n° eventos)	14	4	0.01
Disfunción hepática	1	7	0.03

CFM: ciclofosfamida; MTX: metotrexate

Los resultados a largo plazo del NORAM fueron evaluados por Faurschou y col.[39] en el año 2012, mediante un cuestionario enviado a los investigadores que ingresaron los pacientes en este estudio. Se obtuvieron datos de 72 seguidos por más de 18 meses (mediana 6 años, rango 0.1 a 10.8). La supervivencia global acumulada de esta cohorte a 5 años fue 89%, comparable a lo descripto por algunos autores aunque más elevada que lo comunicado por otros. La relativamente baja mortalidad en este estudio podría relacionarse a la forma clínica incluida (VAA tempranas sistémicas). La supervivencia acumulada libre de recaídas observada es muy baja, efecto negativo posiblemente debido a la suspensión precoz de la IS (mes 12), o a la presencia de un alto porcentaje de GPA, factor condicionante de mayor porcentaje de recaídas, a pesar de tener igual distribución de GPA en ambos grupos (93% vs. 94%). No obstante, la supervivencia acumulada libre de recaídas al quinto año de seguimiento, fue mayor en el grupo con CFM en relación al grupo con MTX (p 0.056). No se observaron diferencias en relación a supervivencia

acumulada y EA. Solo un paciente de esta cohorte evolucionó a ERCT. Los autores concluyeron que el MTX se asocia a menor eficacia en el control de la enfermedad (recaídas) comparado con CFM en la evolución a largo plazo. Estos resultados coinciden con los publicados posteriormente en un estudio retrospectivo de cohorte[40]. En este estudio las limitaciones estuvieron asociadas fundamentalmente al diseño del estudio (sesgos de memoria y del encuestador) y ausencia de datos correspondientes a 14 pacientes (16.6%). En función del diseño y de los análisis estadísticos, no podemos afirmar que el MTX se asocia a menor supervivencia acumulada libre de recaídas en relación a la CFM. Podríamos considerar que, a las dosis indicadas y en el tiempo establecido en el protocolo original, la tasa de recaídas fue elevada, sin dilucidar con claridad la duración óptima del mantenimiento de la remisión.

Asumiendo las limitaciones metodológicas ya descriptas en ambos estudios[38,39], la evidencia permite concluir que el MTX es un IS eficaz y seguro para la etapa de inducción primaria en VAA sistémicas tempranas, no inferior a CFM, siendo necesario sostener la etapa de mantenimiento de la remisión durante ≥ 18 meses, con MTX y GC en dosis decrecientes, a fin de controlar las recaídas. No estaría indicado en VAA generalizadas al diagnóstico o con compromiso pulmonar.

No existen ECCA que hayan evaluado la eficacia y la seguridad de la CFM vs. MTX en niños con VAA tempranas sistémicas.

c. Micofenolato

El micofenolato (MF) es un agente inmunosupresor, utilizado en el tratamiento de rechazo en el trasplante de órgano sólido desde hace más de 20 años[41]. Su mecanismo de acción (mediado por su metabolito activo, el ácido micofenólico) consiste en la supresión de la síntesis de guanina en los linfocitos por la inhibición potente y reversible de la inosina-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), bloqueando la síntesis de *novo* de purinas, vía crucial para el funcionamiento de los linfocitos. También suprime la expresión de moléculas de adhesión endotelial con inhibición de la adhesión de leucocitos a las células endoteliales, proceso clave en el desarrollo de VAA[42]. El requerimiento del monitoreo terapéutico de la droga para optimizar la actividad del MF no ha sido aún establecido, pero la dosis de 2000 mg/día provee un adecuado nivel de ácido micofenólico en la mayoría de los pacientes, según estudios farmacocinéticos de MF en enfermedades autoinmunes[43].

¿El MF podría reemplazar a la CFM en la etapa de inducción de VAA generalizada y con moderado compromiso renal?

El MF ha sido evaluado en diversos estudios observacionales retrospectivos[44-47], en pacientes con VAA en la etapa de inducción, observándose un porcentaje de remisión variable (78% a 100%), motivando el desarrollo de nuevos estudios controlados. En el año 2008, Hu y col.[48] realizaron un ECCA a fin de comparar la eficacia del MF vs. CFM ev en pacientes con VAA activa y moderado compromiso renal (Cr inicial <5.68 mg/dl). Un total de 35 fueron asignados a MF (n18) y a CFM (n17), con predominio de MPA (80%) y seguidos durante 6 meses. La tasa de remisión completa (BVAS=0) fue mayor en el grupo con MF (77.8% vs. 47.1% con CFM), como así también la recuperación de la función renal (44.4% vs.15.4% con CFM, $p < 0.05$), con similar número de pacientes con EA (MF 22.2% vs. CFM 35.3%). No se registraron muertes en ningún grupo.

Posteriormente, Han y col.[49] desarrollaron un estudio controlado con similar esquema de inducción, en 41 pacientes con MPA y fallo renal moderado (Cr < 5.68 mg/dl) en el 80%. En este estudio, se utilizó una dosis menor de MF (1 g/día), considerando la edad y la función renal. Al sexto mes, la remisión alcanzada (MF 79% vs. CFM 63.6%) y la recuperación de la función renal fueron similares en ambos grupos. El número de personas con EA no presentó diferencias. La tasa de infecciones fue menor con MF (26% vs. 31%). Uno falleció por infección respiratoria grave en el grupo con MF y dos en el grupo con CFM.

Las limitaciones observadas en ambos estudios en este grupo, fueron el reducido tamaño muestral, la falta de descripción del método de aleatorización, la ausencia de asignación enmascarada de las intervenciones y del ciego y las diferencias en las co-intervenciones (IS) comprometiendo así la validez interna de los estudios. Los resultados son extrapolables solo a esta población de raza oriental (aplicabilidad limitada). Estas consideraciones metodológicas sumadas a las diferencias genéticas y del fenotipo de ANCA predominante en la población incluida podrían explicar algunos resultados controversiales como la baja tasa de remisión observada con CFM, aun en VAA activas[45], resultado opuesto al observado en otros estudios controlados[29].

d. Rituximab

El rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico murino, humanizado (molécula artificial cuyas porciones constantes de las cadenas pesadas y livianas provienen de una Ig humana, no así sus porciones variables), que se une de forma específica a la molécula CD20 humana localizada en la superficie de los linfocitos B (LB). El CD20 es un receptor estable de la superficie celular que se expresa en los LB inmaduros, maduros y de memoria pero no en las células plasmáticas. El principal mecanismo de acción atribuido a RTX es la eliminación de los LB-CD20+ fundamentalmente por la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, contribuyendo también a lisis dependiente del complemento y apoptosis. El recuento de LB ha sido

considerado una llave fundamental para la inmunosupresión específica en el contexto de las vasculitis[50] ya que su activación se ha asociado tanto a la actividad como a la gravedad de la enfermedad, siendo también un objetivo terapéutico de la CFM.

¿El RTX podría reemplazar a la CFM en la etapa de inducción de la remisión en VAA generalizadas sin compromiso renal ni respiratorio grave?

Se desarrollaron dos ECCA[51,52] multicéntricos en pacientes con VAA generalizada y compromiso renal con gravedad variable, evaluando la eficacia y seguridad del RTX como opción terapéutica para la etapa de inducción de la remisión vs. tratamiento convencional.

En 2010, Stone y col.[51] publicaron los resultados de un estudio controlado, doble ciego, multicéntrico, denominado RAVE, a fin de comparar la eficacia del RTX vs. CFM vo en la inducción de la remisión en pacientes con VAA de diagnóstico reciente o en recaída, evaluando también la posibilidad de discontinuar los GC al sexto mes. Se incluyeron 197 pacientes con diagnóstico de GPA y MPA (debut 49% y recaídas 51%), con BVAS/WG > 3, sin compromiso respiratorio ni renal grave (Cr ≤4 mg/dl). Fueron aleatorizados para recibir RTX más placebo (n 99) o CFM vo más placebo (n 98). Alcanzada la remisión en los primeros 3 a 6 meses, aquellos con CFM continuaron con AZA mientras que los tratados con RTX no recibieron IS de mantenimiento (solo placebo) durante 18 meses de tratamiento total. Todos recibieron GC ev y luego vo con descenso progresivo, discontinuándose al sexto mes (Fig. 5). Alcanzaron la remisión completa (RC: BVAS/WG=0 sin GC) el 64.3% con RTX vs. 53% con CFM. La diferencia absoluta en el porcentaje de remisión entre ambos grupos fue 9.5% (IC95% -4.30 a 23.40), demostrando así que el RTX no fue inferior a la CFM, dado que el límite inferior (-4.30) fue mayor que el valor predeterminado de no-inferioridad.

La estimación de la pérdida de pacientes fue evaluada según análisis por intención de tratar, observándose que en el peor escenario, el 63.6% (99) alcanzaron la RC al sexto mes con RTX comparado con 53.1% (98) con CFM, con una diferencia absoluta de riesgo (RA) de 10.6% (IC95% -3.18% a 24.33%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la RC al sexto mes entre ambas intervenciones ni en el número de recaídas (graves o limitadas) durante los primeros seis meses, al igual que los *scores* de calidad de vida, si bien mejoraron en ambos grupos. En los pacientes con recaídas, una proporción significativamente elevada con RTX alcanzó la RC al sexto mes comparado con CFM (66.7% vs. 42%, p 0.013). Esta superioridad del RTX, se mantuvo significativa aun ajustando por tipo de ANCA y manifestación clínica de la enfermedad (OR 1.40, IC 95%1.03-1.91, p 0.03). La probabilidad de remisión fue afectada según la presencia o suspensión definitiva de GC (Tabla 4).

Los EA no mostraron diferencias significativas entre ambas intervenciones, fenómeno probablemente asociado a los eventos vinculados a la enfermedad, al tratamiento, a un tiempo relativamente acotado para el evento y/o al estricto control del recuento leucocitario. La depleción de LB se observó a partir de la segunda infusión de RTX (< 10 cel/mm^3), permaneciendo en esos niveles en la mayoría de los pacientes. La negativización de los ANCA fue significativa con RTX comparado con el control (ANCA-PR3 50% vs. 17%, p <0.001), sin diferencias con respecto a ANCA-MPO en ambos grupos, pero este hallazgo no se asoció con la remisión. El RTX no fue inferior a la CFM vo en la inducción de la remisión en VAA graves y podría ser superior en pacientes con recaídas.

Además de las limitaciones del estudio descriptas por sus autores, se observa un disbalance en la variable *clearance* de creatinina (ClCr), siendo éste significativamente menor en el grupo control (54 ± 3 vs. 69 ± 4 ml/min, p 0.04). Los resultados son aplicables a pacientes

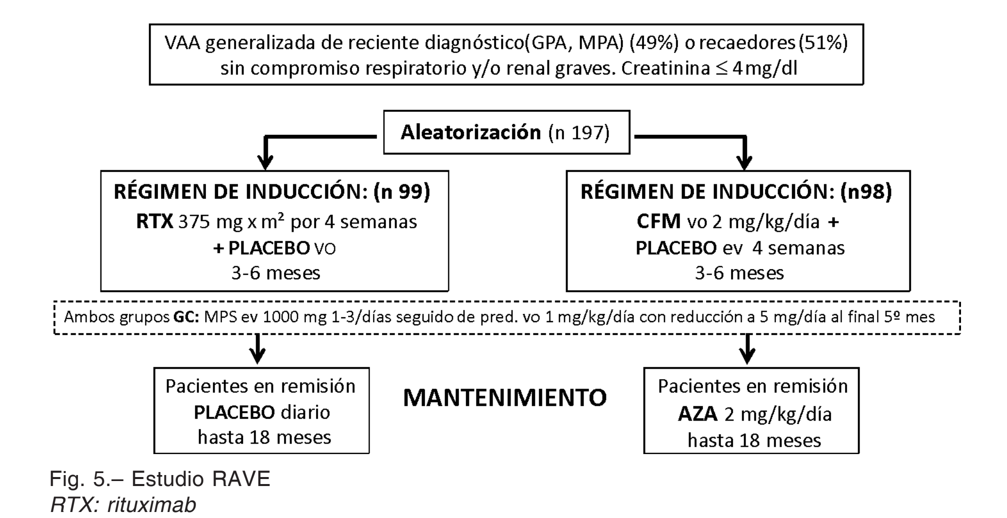


Fig. 5.– Estudio RAVE
RTX: rituximab

con VAA graves, según definición de los autores, pero se excluyeron aquellos con compromiso renal grave (Cr ≥ 4 mg/dl) y respiratorio (en asistencia ventilatoria/hemorragia pulmonar), siendo éstas formas graves de VAA generalizadas frecuentemente observadas en la práctica diaria, afectando así la validez externa del estudio. En la evaluación de EA, como procesos malignos, infecciones o hipogamaglobulinemia, el tiempo fue insuficiente.

El seguimiento a largo plazo (12 y 18 meses) fue comunicado recientemente por Specks y col.[53]. A los 18 meses, el 62% en grupo RTX y el 64% en grupo CFM continuaban en la misma rama terapéutica de estudio, sin necesidad de rotar el esquema terapéutico por recaída (Tabla 5).

El RTX nuevamente encontró criterios de no inferioridad con respecto a la CFM (p <0.001), siendo más efectivo hasta el año en el subgrupo de pacientes con recaídas, con una tendencia (aunque no significativa, p 0.06) hacia los 18 meses, tiempo en el cual la mayoría del grupo RTX habían reconstituido su población de LB. El 74% de la cohorte alcanzó una RC después de la inducción y durante los primeros 18 meses en una media de tiempo similar en ambos grupos. La recuperación de la función renal fue mayor en el grupo CFM (p 0.03) pero los del grupo RTX presentaron mayor deterioro de la función renal inicial (p 0.05). La recaída ocurrió en tiempos similares en ambos grupos (RTX 176 ± 91.2 días vs. CFM 142 ± 99 días, p 0.16). No hubo diferencias en los EA graves ni EA no-relacionados con la enfermedad. El 42% de esta cohorte (82) no alcanzó el objetivo primario (BVAS=0 sin GC al sexto mes), debido a la presencia de más de una causa. Se definieron retrospectivamente 7 categorías de fracaso primario del tratamiento[54]: enfermedad no controlada al primer mes, EA que condicionaron suspensión del tratamiento, recaída grave, recaída limitada, BVAS/WG >0 a los 6 meses en ausencia de recaída, GC en cualquier dosis al sexto mes y otros. El 67% había alcanzado la remisión clínica (BVAS=0) antes de sufrir el evento que lo categorizó como fallo de tratamiento y un cuarto de la cohorte total fallo por actividad de la enfermedad.

¿El RTX podría reemplazar a la CFM en la etapa de inducción de la remisión en la VAA generalizada grave?

En el año 2010, Jones y col.[52], publicaron los resultados de un estudio fase II, abierto, con dos grupos paralelos, aleatorizado, multicéntrico (centros de Europa y Australia), denominado RITUXVAS. Compararon la eficacia y seguridad del RTX vs. CFM en pacientes con diagnóstico reciente de VAA generalizada, con grave compromiso renal (FG 18 ml/min ± 5, GN necrotizante o hematuria glomerular). Desde junio de 2006 a junio del 2007, 44 pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: RTX (n 33) más MPS, CFM ev y prednisona vo vs. CFM ev (n 11) y

TABLA 4.– *Resultados del estudio RAVE al sexto mes*

	RTX (n 99)	CFM (n 98)	p
RC a 6 m sin GC	64.0%	53.0%	0.17
GPA	63.0%	50.0%	0.11
MPA	67.0%	62.0%	0.76
Remisión con GC <10 mg/día	71.0%	61.0%	0.10
Remisión/recaedores	67.0%	42.0%	0.01
Remisión con daño renal	61.0%	63.0%	0.92
Recaídas graves	6.0%	10.0%	0.30

RTX: rituximab; CFM: ciclofosfamida; RC: remisión completa; GC: glucocorticoides; GPA: granulomatosis con poliangeitis; MPA: poliangeitis microscópica

TABLA 5.- *Resultados del estudio RAVE a 12 y 18 meses de seguimiento*

Resultados (%)	RAVE 12 m			RAVE 18 m		
	RTX	CFM	p	RTX	CFM	p
RC sin GC	47.0	39.0	0.22	39.0	33.0	0.32
RC con GC < 10 mg/día	60.0	61.0	0.82	55.0	53.0	0.84
RC en recaedores	49.0	24.0	0.009	37.0	20.0	0.06
Recaída				32.0	29.0	0.16

RC: remisión completa; GC: glucocorticoides; RTX: rituximab; CFM: ciclofosfamida

GC (Fig. 6). Los objetivos primarios de eficacia fueron la tasa de remisión (BVAS=0 sostenido por 6 meses) y los EA definidos según la gravedad, durante 12 meses. Los objetivos secundarios de eficacia fueron el tiempo a la remisión, cambios de BVAS en el primer trimestre y en la función renal, dosis de GC, calidad de vida (SF36) y muerte. El RTX no fue superior a la CFM ev en la remisión sostenida (RTX 76% vs. CFM ev 82%). No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con EA graves (RTX 42% vs. CFM 36%) registrándose 1 evento/paciente año vs. 1.10 evento/paciente año (p 0.77), respectivamente. La mortalidad ocurrió principalmente durante el primer año en ambos grupos (p 1.00) y fue más frecuente entre los pacientes con FG más bajo (mediana 9 ml/min), con requerimiento de hemodiálisis (HD) inicial y con mayor edad (mediana 76 años), al igual que los EA graves, confirmando peor pronóstico en aquellos con pérdida de su función renal (Tabla 6). No se observaron diferencias en el tiempo a la remisión (90 días grupo RTX vs. 94 grupo CFM, p 0.87) ni en el resto de los objetivos secundarios. La depleción de LB (definida por <2 x 106 células/l) se sostuvo por 12 meses en el 75% con RTX (vs. 64% grupo control) y estaría asociada según los autores a la respuesta clínica (ya que todos los pacientes con RTX negativizaron el ANCA a los 6 meses) y a la disminución del riesgo de recaídas. Los autores concluyeron que el RTX no fue superior al tratamiento convencional con CFM ev para la inducción de la remisión de las VAA sistémicas graves, con tasas de remisión sostenida elevadas en ambas intervenciones y sin reducción significativa en el número de EA graves tempranos.

Este estudio presenta limitaciones. Si bien no se observa un disbalance significativo en las características basales de la población de ambos grupos (p >0.05), es de notar en el grupo con RTX un predominio de GPA (55%) y un mayor porcentaje de pacientes con requerimiento de HD (24% vs. 9%) y menor proporción con vasculitis limitada al riñón (9% vs. 27% CFM), asumiendo por lo tanto mayor gravedad de enfermedad en los asignados a RTX, no viéndose reflejado en las diferentes variables que componen la Tabla 1 del referido estudio.

El requerimiento o no de IS en la etapa de mantenimiento post-RTX, como así también los resultados a largo plazo (2 años) del estudio RITUXVAS, fueron investigados

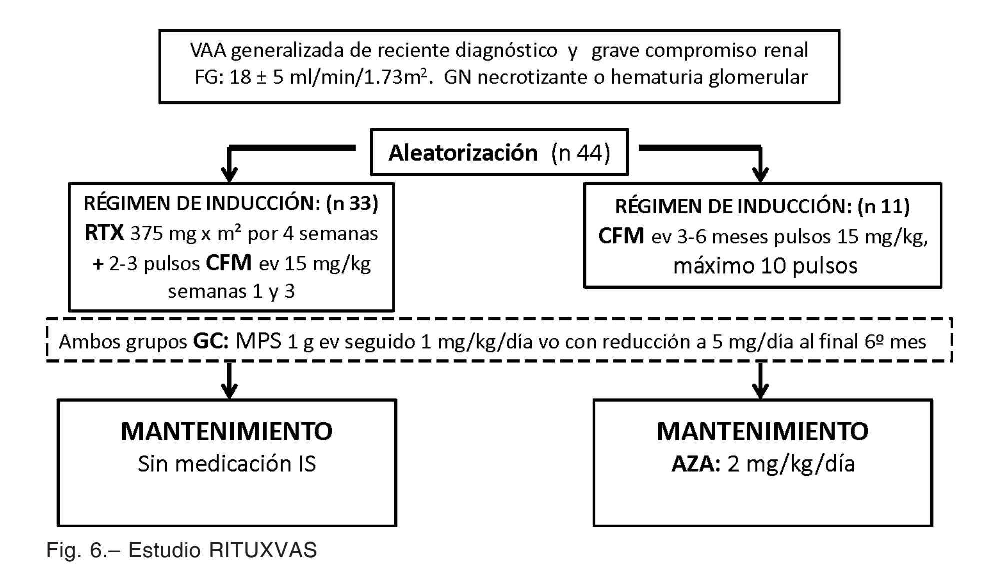


Fig. 6.– Estudio RITUXVAS

TABLA 6.– *Resultados a 12 meses de seguimiento*

Resultados % n de pacientes	RTX (n 33)	CFM (n 11)	p
Remisión global sostenida	76.0 (25)	82.0 (9)	0.68
Tiempo a la remisión (mediana días)	90 (79-112)	94 (91-100)	0.87
Eventos adversos (Pac. ≥ 1)			
Gravedad 1-2	64.0 (21)	55.0 (6)	0.79
Gravedad 3, 4 o 5	42.0 (14)	36.0 (4)	0.77

RTX: rituximab; CFM: ciclofosfamida

y publicados en el año 2015, por Jones y col.[55]. El objetivo primario compuesto de eficacia comprendió muerte, ERCT y recaída, considerando la ERCT y la recaída como variables de fracaso en mantener la remisión y la muerte como un factor competidor temprano de ERCT. Los objetivos secundarios de eficacia fueron tiempo a la muerte, a la ERCT y a la recaída. No se observaron diferencias a 24 meses en el objetivo primario compuesto entre grupos. Las recaídas también fueron similares, presentándose todas en pacientes con fallo renal. El grupo RTX recibió bajas dosis de GC en el mantenimiento. Todas las recaídas coincidieron con la recuperación de LB (mediana 12.6 meses), sugiriendo que su depleción sostenida sería requerida para mantener la remisión a largo plazo. No se observó asociación significativa entre títulos de ANCA-PR3 y recaídas. La tasa de mortalidad global ascendió a 20% y se observó fundamentalmente en el primer trimestre, cuando presentaban mayor actividad de la enfermedad, deterioro grave de la función renal y mayor dosis de GC. La mejoría de la función renal se sostuvo por 24 meses en ambos grupos. Al ingreso, más de 1/3 de la cohorte estaba en diálisis o la requeriría en un corto lapso, de los cuales el 53% en el grupo RTX sobrevivió sin dependencia de diálisis (Tabla 7). En este estudio la inducción de la remisión con RTX sin tratamiento de mantenimiento fue similar al tratamiento convencional con CFM y AZA en mantenimiento por 24 meses, sugiriendo que el RTX podría ser una alternativa potencial sobre esquemas IS prolongados. Luego del período de inducción con RTX, son necesarios los controles clínicos y de laboratorio, con especial énfasis en aquellos con niveles de LB detectables y reaparición de ANCA.

Recientemente, se publicó un análisis *post-hoc*[56] del subgrupo de pacientes del estudio RAVE, con compromiso renal más grave (102 pacientes, 52% con GN, cilindros hemáticos en el sedimento de orina, Cr sérica aumentada o ClCr disminuido atribuibles a la VAA activa). Cincuenta y uno fueron asignados a cada intervención. Ambos subgrupos RTX vs. CFM presentaron resultados equivalentes en casi todos los aspectos. El 42% se encontraba aún en RC a los 18 meses (41% con RTX, 43% con CFM). En este lapso, la tasa de recaídas graves (comprometiendo riñón) fue 26% en grupo CFM vs. 37% en grupo RTX (p 0.35), coincidiendo en general con la reconstitución de LB. Los del grupo RTX no fueron re-tratados preventivamente luego de la recuperación de los LB ni recibieron IS adicional, a diferencia del grupo CFM.

La calidad de vida según el aumento del VDI, se incrementó en forma similar en ambos grupos. Los pacientes con VAA y compromiso renal respondieron en forma similar a la inducción de la remisión cuando fueron tratados con RTX o CFM asociados a GC. Debido a las limitaciones del estudio RAVE (excluyó pacientes con enfermedad renal grave (Cr > 4 mg/dl y ANCA-negativo), la eficacia del RTX en estos casos no puede ser evaluada a través de este estudio.

Nueva información respecto a la evolución de pacientes con VAA graves (con enfermedad renal grave y hemorragia pulmonar) y RTX será aportada por un ECCA denominado PEXIVAS[57], actualmente en curso, en el cual se evalúan diferentes intervenciones (PF, GC, CFM y RTX).

Los estudios RAVE y RITUXVAS[51,52] fueron incluidos en un MA[30], observándose efectos equivalentes en la inducción de la remisión con RTX vs. CFM en ambos (RR 1.09, IC95% 0.92 a 1.29, p 0.32), con elevada heterogeneidad (I_2: 60%). Esto podría explicarse por las diferencias en las formas clínicas de VAA incluidas y esquemas terapéuticos diferentes (dosis, vías de administración, tiempo de GC limitado).

Con los estudios disponibles y las limitaciones metodológicas observadas (aleatorización, asignación enmascarada y seguimiento de pacientes no especificados[51]) que comprometen la validez interna del estudio, sumado a las diferencias observadas en la intervención (específicamente al tiempo de administración del GC[51]) y a las diferencias en la gravedad de VAA, se ha demostrado que la eficacia del RTX en alcanzar la remisión en pacientes con VAA generalizadas y compromiso renal severo no es superior a la CFM.

No se han desarrollado aún estudios aleatorizados que permitan evaluar eficacia y seguridad del RTX vs. CFM, en niños con VAA generalizada con o sin compromiso

TABLA 7.– *Resultados del estudio RITUXVAS a 24 meses*

Resultados (%)	RTX	CFM	RR	p
Muerte - ERCT y recaída	42.0	36.0	1.16	1.00
Recaídas	21.0	18.0		1.00
Mortalidad	18.0	27.0	0.7	0.66
ERCT	6.0	0.0	1.1	
Remisión sostenida hasta final del estudio	61.0	64.0		
Supervivencia libre de recaída	73.0	90.0		0.32
Supervivencia global acumulativa	82.0	73.0	1.1	

ERCT: enfermedad renal crónica terminal; RTX: rituximab; CFM: ciclofosfamida

renal grave. Con los estudios de calidad realizados en adultos para estas formas de VAA, el uso de RTX en niños debería ser considerado solo ante la presencia de formas graves y refractarias a la CFM.

Ante la presencia de VAA graves, con compromiso de órganos vitales (GNRE y/o hemorragia pulmonar), se utilizan otras intervenciones terapéuticas, como medicación coadyuvante a la inmunosupresión clásica (GC ev) en etapas tempranas a fin de alcanzar un control precoz de la enfermedad. Estas intervenciones son PF e infusión de dosis elevadas de inmunoglobulinas IVIG. Si bien hasta el momento ninguna de las dos intervenciones ha demostrado modificar fehacientemente el pronóstico vital, existen determinadas evidencias que fundamentan su utilización.

e. Plasmaféresis

La plasmaféresis (PF) o intercambio de plasma consiste en la remoción de macromoléculas patógenas en aquellos con diferentes enfermedades, permitiendo a su vez la adición de sustancias deficientes. Dos aspectos deben considerarse a fin de obtener resultados eficientes en el uso de PF: la tasa de producción de la proteína anormal o del anticuerpo y la capacidad de la PF para removerlos rápidamente. Por lo tanto, el beneficio final del procedimiento está íntimamente relacionado con la velocidad y la eficiencia con que se reduce el nivel plasmático de la molécula que provoca la injuria. La dosis recomendada de PF es de 60 ml/kg de peso como volumen de recambio, 7 sesiones en 14 días (diariamente, si existe hemorragia alveolar y hasta el cese del sangrado, luego día por medio, total 7 a 10 sesiones). También se recomienda reemplazar con albúmina al 5%, agregar 150-300 ml de plasma fresco al final de cada aféresis si hay hemorragia alveolar o reciente cirugía o biopsia renal y no asociar a pulsos de MPS[58].

En las VAA en pediatría, el volumen de plasma (VEP) a recambiar es aproximadamente 1 a 1 ½ volemia. Esto puede calcularse de manera empírica según VEP: 35-40 ml/kg de peso o bien aplicando la fórmula de Kaplan simplificada, que permite predecir el VEP en litros: (0.07 x peso (kg) x (1- [Hto/100]), recomendándose como solución de reemplazo la albúmina al 5%, excepto cuando hay hemorragia alveolar, en donde el plasma es la solución de elección. Si bien no existe un número definido de sesiones de PF, habitualmente se establece de 7 a 10, teniéndose en cuenta parámetros clínicos para su discontinuación[59]. La PF no debe coincidir con el día de administración de pulsos ev de CFM o MPS.

¿Por qué indicar PF como coadyuvante en el tratamiento de inducción de las VAA graves?

En 1975, Lockwood y col.[60] aplicaron por primera vez la PF con sorprendente éxito en la enfermedad renal, en un paciente con hemorragia pulmonar y GNRE asociadas a síndrome de Good-Pasture. La PF permitiría detener la injuria con la remoción de productos derivados del complemento (vía alternativa) y de otros auto-anticuerpos no-ANCA[61,62].

El primer ECCA en la GNRE (por GN crecéntica sin complejos inmunes), fue publicado por Glockner en 1988[63]. La recuperación de la función renal con la adición de PF al tratamiento convencional fue evidente (50% vs. 32% en grupo sin PF). Estos resultados estimularon el uso de la PF en pacientes con VAA.

En el 2007, Jayne y col.[64] presentaron resultados finales de un importante ECCA multicéntrico, conocido como estudio MEPEX, con 137 pacientes, diseñado para determinar si la adición de PF al tratamiento convencional de la VAA en su debut y con fallo renal grave (Cr >5.68 mg/dl o con HD inicial), agrega beneficios en la recuperación de la función renal comparado con MPS (Fig. 7). Ambos grupos presentaron similar población en HD inicial (67% en grupo PF vs. 71% en grupo MPS). Al tercer mes, el grupo con PF presentó mayor tasa de recuperación de la función renal con independencia de HD, beneficio que se sostuvo hasta el año. No se observó diferencia significativa en la tasa de mortalidad entre grupos. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

La PF mostró una reducción del 24% (IC 95% 6.1 a 41%) en el riesgo de ERCT al año vs. MPS. La asociación entre PF y recuperación de la función renal fue significativa en el análisis multivariado al año (p 0.04). No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de EA graves entre ambos grupos (p 0.80). La mortalidad total al año fue elevada (25.5%) al igual que la tasa de EA con respecto a otros estudios, probablemente asociado a la gravedad de esta cohorte, ya que la mayor tasa de mortalidad luego del tercer mes se asoció a la no recuperación de la función renal, a la edad (media 66 años) y a la elevada dosis de CFM vo. En los 100 pacientes con grave compromiso de la función renal (Cr > 5.68 mg/dl, 69% con requerimiento de HD desde el inicio y con grave extensión de las lesiones agudas y daño crónico moderado), la adición de PF demostró un claro beneficio: 54% con independencia de HD a los 12 meses (vs. 32% sin PF) y 17% con evolución a ERCT (vs. 47% sin PF)[65]. La variable predictora asociada a tratamiento de HD desde el inicio y al año fue el porcentaje de semilunas fibrosas en la biopsia basal (r 0.22, p 0.03). El 50% de los pacientes con lesiones histológicas extensas agudas no estuvieron bajo dependencia de HD al año, mientras que las lesiones crónicas se correlacionaron inversamente con la recuperación renal, siendo estos hallazgos específicos en pacientes con VAA y GNRE. Las lesiones crónicas podrían tener un elevado impacto en la evolución renal, probablemente asociado a la irreversibilidad de la glomeruloesclerosis y de la arterioloesclerosis, a pesar del tratamiento[66].

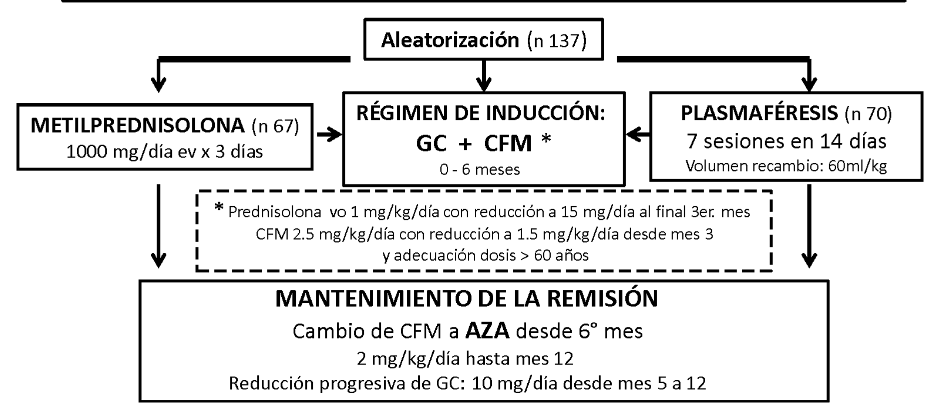


Fig. 7.– Estudio MEPEX

TABLA 8.– *Resultados del estudio MEPEX a 3 y 12 meses*

A 3 meses	Grupo MPS (n 67)	Grupo PF (70)	p
Recuperación función renal	49.0%	69.0%	p 0.02 (IC 95 % 18-35)
Dependencia de HD	34.3%	15.7%	
Mortalidad	16.4%	15.7%	p NS
A 12 meses			
Recuperación función renal	43.0%	59.0%	p 0.008 (IC 95% 4-40)
Supervivientes (n 51) sin HD	57.0%	80.0%	
Dependencia de HD (ERCT)	32.0%	14.2%	
Mortalidad al año	23.8%	27.1%	p NS

Adaptado de Jayne, 2007[64]
MPS: metilprednisolona, PF: plasmaféresis, HD: hemodiálisis; ERCT: enfermedad renal crónica terminal

Recientemente, Walsh y col.[67] evaluaron si este beneficio de la PF en el corto plazo, se asocia a una disminución del riesgo de muerte y de ERCT en el largo plazo (seguimiento de 4 a 10 años). No encontraron evidencias de una diferencia neta entre ambas terapéuticas (Tabla 9). El 50% de los pacientes con VAA grave fallecieron y casi 2/3 de la cohorte presentó ERCT/muerte (objetivo primario compuesto). La PF fue beneficiosa para la recuperación renal en los 3 primeros meses, e incluso hasta el primer año, pero en el largo plazo, el foco de evaluación se centró en la ERCT y la supervivencia, no encontrándose mejoría en la tasa de mortalidad. Probablemente el estudio, dado su tamaño muestral y el número de eventos, no tuvo poder para detectar diferencias. Si bien los resultados iniciales fueron alentadores para la prevención de la ERCT, no se pudo demostrar que la reducción de la ERCT disminuya la mortalidad ni que la PF mejore considerablemente la tasa de incidencia de ERCT (solo se observa una tendencia beneficiosa) o muerte comparada con la MPS. La elevada mortalidad y la falta de efecto en el objetivo compuesto primario han limitado las expectativas esperadas del estudio MEPEX con respecto a la definitiva elección de la PF para las VAA (Tabla 9).

La RVS de Walters y col.[30] en el 2010, evaluó 6 estudios (realizados entre 1981- 2007) que utilizaron PF como coadyuvante. La PF redujo significativamente la necesidad de HD a los 3 meses (según 1 estudio: RR 0.45, IC95% 0.24 a 0.84, p 0.01)[64] y a los 12 meses (según 5 estudios: RR 0.47, IC95% 0.30 a 0.75, p 0.002)[64,68-71].

Por su parte, Walsh y col.[72] en el 2011 realizaron un MA para comprender el efecto sobre la función renal y la mortalidad, de la adición de PF al tratamiento convencional en pacientes con VAA y GNRE. Se evaluaron 9 estudios completos[63, 64, 68-71, 73-75] y uno en *abstract*[76], incluyendo 387 pacientes (95% con VAA o GNRE idiopática) en los que se utilizó PF con un seguimiento de ±10 años. Se observó una reducción del 20% en el riesgo de ERCT o mortalidad en el grupo con PF (RR 0.80, IC95% 0.65 a

TABLA 9.– *Resultados a largo plazo del estudio MEPEX*

	MPS	PF	HR (IC 95%, p)
Muerte o ERCT (objetivo compuesto)	68%	58%	0.81 (IC 95% 0.53-1.23, p 0.32)
Mortalidad	51%	51%	HR 1.08 (IC 95% 0.67-1.73, p 0.75)
ERCT	49%	33%	HR 0.64 (IC 95% 0.40-1.05, p 0.08)
Recaída	21%	14%	HR 0.56 (IC 95% 0.26-1.21, p 0.14)

MPS: metilprednisolona; PF:plasmaféresis; HR: hazar ratio; ERCT: enfermedad renal crónica terminal

0.99, p 0.04) y del 36% para ERCT sola (RR 0.64, IC95% 0.47 a 0.88, p 0.007, I^2:0%), sin efecto de la intervención sobre la mortalidad aislada (p 0.9). El número de sesiones tampoco se asoció con beneficios. No obstante, la muerte por infección grave es más frecuente por ERCT o VAA progresiva en pacientes con muy baja función renal, y en estos casos, no debería esperarse que la PF pueda modificar esta vía causal. En el análisis de regresión, a pesar que la PF fue más efectiva en pacientes con Cr basal más baja, ésta no se asoció significativamente con el objetivo compuesto (p 0.7), mortalidad (p 0.3) ni ERCT (p 0.8). No obstante, se observó una tendencia, aunque no significativa, de la PF en prevenir la mortalidad en pacientes con función renal más preservada. Si bien se esperaría que la PF fuese más útil cuanto más precozmente se aplica (antes de la evolución a la cicatrización de la lesión renal), esta discriminación no se encuentra bien documentada en los estudios evaluados. Los estudios incluidos presentan riesgos de sesgos asociados a la falta de descripción del proceso de aleatorización[73, 68, 69], a la ausencia de ciego[63, 68-71, 73-76], de asignación enmascarada de la intervención[63, 68-71, 73-76] y de análisis por intención de tratar[63, 69, 70, 73]. Los *forest plot* obtenidos para los resultados principales, presentan medidas de efecto (RR) con IC muy amplios especialmente en aquellos estudios con reducido número de pacientes y/o eventos, mostrando un MA de bajo poder para detectar diferencias. El resultado final es influenciado claramente por el estudio MEPEX[64], dado su mayor tamaño muestral.

La PF ha acumulado más evidencia que otros tratamientos en pacientes graves y es prometedora, mejorando la evolución clínica a corto plazo. Un estudio de aproximadamente 500 pacientes con disminución del 25% en el RR permitiría confirmar el verdadero efecto beneficioso de la PF.

Un ECCA con 32 pacientes con GPA de un solo centro[75], con 56% de lesiones túbulo-intersticiales crónicas en la biopsia renal, también demostró un claro beneficio inicial de la adición de la PF a la CFM (inducción durante 3 meses y con menor dosis que la utilizada en el MEPEX). Ninguno con PF permaneció en HD al mes (vs. 31% en grupo no-PF) ni progresó la enfermedad renal (vs. 37.5% en grupo no-PF, p <0.05). Todos presentaron remisión de la enfermedad (vs. 62.5% en grupo no-PF), aunque la “remisión” solo se definió como una mejoría >15% en el ClCr con respecto al basal. Los autores concluyeron que la PF podría ser beneficiosa aun en casos de cronicidad en la biopsia renal (44% con estas características recuperaron la función renal, aun con Cr > 3.4 mg/dl).

Algunos estudios retrospectivos con seguimiento entre 18 y 60 meses, también han demostrado beneficio de la adición de PF a los IS convencionales en enfermos graves con requerimiento de HD al momento del diagnóstico e incluso en aquellos que no la requirieron[77-81], con resultados en concordancia con los encontrados en una RVS[30] y un MA[72].

En la práctica diaria, en VAA grave y GNRE, el uso simultáneo de ambas intervenciones es habitual, al permitir sumar al efecto antiinflamatorio inicial del GC una reducción de la injuria mediante la remoción por la PF de moléculas nocivas como auto-anticuerpos, citoquinas y productos del complemento. Sin embargo, ambos tratamientos no han sido evaluados aún en conjunto.

El uso de PF podría ser también útil en pacientes con moderado compromiso renal (aquellos con menor cicatrización en la biopsia renal suelen presentar mayor recuperación de la función renal)[66, 72, 75].

¿Podría evitarse la progresión del fallo renal realizando PF en insuficiencia renal de menor gravedad?

No hay estudios de calidad que hayan evaluado esta intervención en este grupo específico. Las Guías KDIGO[58] y las recomendaciones EULAR[4] coinciden en utilizar la PF en pacientes con HD inicial o con aumento progresivo y rápido de la Cr o fallo renal severo (Cr >5.68 mg/dl) respectivamente, a fin de mejorar la supervivencia renal. Solo dos estudios[71,82] informaron ausencia de beneficio de la PF en falla renal grave. En la práctica habitual, un pequeño porcentaje recibe esta intervención con valores de Cr entre 1.69 y 5.68 mg/dl, según una encuesta europea[83] sobre más de 320 pacientes anuales tratados con PF.

Considerando la fisiopatogenia y la naturaleza progresiva de esta enfermedad, la adición de PF en el fallo renal agudo moderado podría ser beneficiosa, especialmente

en pacientes con ANCA-PR3[75,84], e independientemente del nivel de Cr basal.

Los beneficios de la PF sobre la función renal en VAA grave, con GNRE y/o Cr >5.68 mg/dl sumado al reducido número de EA (4%) y baja mortalidad (< 0.1%)[85] motivó el desarrollo de un estudio denominado PEXIVAS[57], que brindará información sobre la aplicación temprana de la PF en la VAA.

Con respecto a pacientes muy graves con hemorragia pulmonar y compromiso renal grave, a pesar de los pocos estudios que incluyen a este subgrupo, se observó una franca mejoría en la supervivencia global con la adición de PF, aunque esto no se ha demostrado en todos los casos con respecto a la recuperación y la supervivencia renales[78,86,87].

En niños con VAA generalizadas graves con GNRE y/o compromiso respiratorio (hemorragia pulmonar), la PF es utilizada como tratamiento coadyuvante, sumado al tratamiento IS.

En el año 2010, la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) publicó una guía de práctica clínica basada en la evidencia, sobre el uso de PF terapéutica. Sus recomendaciones abarcan cuatro categorías, según evidencia de eficacia de esta intervención, siendo una recomendación de categoría I (en donde la PF es considerada como tratamiento inicial y coadyuvante de otras terapéuticas) para la VAA generalizadas con GNRE, hemorragia alveolar y/o dependencia de HD y una recomendación de categoría III (en donde el efecto de la PF no está establecido con claridad) para aquellos con VAA sin dependencia dialítica[88-91].

No hay estudios controlados en niños con VAA generalizadas graves con GNRE y/o compromiso respiratorio (hemorragia pulmonar) y PF.

f. Inmunoglobulina G endovenosa

La IVIG se ha convertido en una opción atractiva para el tratamiento de las VAA desde el inicio de los '90. Administrada en dosis elevadas, está indicada en el tratamiento inmunomodulador de enfermedades autoinmunes, entre otras, como así también en la prevención de la reacción de injerto contra huésped en el trasplante de médula ósea o en candidatos a trasplante renal hipersensibilizados, con un perfil de seguridad bueno. Su mecanismo exacto de acción inmunomoduladora no ha sido dilucidado, pero estaría relacionado con la expresión de los receptores Fc gamma (FcγRs, principales receptores para IgG) sobre leucocitos y células endoteliales y su modulación[92]. También actúa en la inhibición del sistema de complemento y en la regulación de la producción de autoanticuerpos por los LB a través de reacciones idiotipo-anti-idiotipo.

En el año 2000, Jayne y col.[93] publicaron un ECCA con 34 pacientes en los cuales, luego de una inducción con CFM, AZA y GC, presentaron actividad persistente de la enfermedad (media de 52.5 meses). Compararon la administración de IVIG (dosis única de 0.4 g/kg/día, dosis total 2 g/kg) vs. placebo. La IS inicial fue mantenida sin cambios por lo menos hasta 3 meses post-infusión. El objetivo primario [disminución ≥ 50% del BVAS, de la PCR (proteína C reactiva) y de los niveles de ANCA circulante], se alcanzó en 83% con IVIG vs. 35.2% con placebo ($p < 0.015$), manteniéndose por 3 meses, con incremento en la tasa de EA en el grupo tratado (RR 3.5, IC95% 1.44 a 8.48, $p < 0.01$) aunque es un estudio de reducido tamaño muestral.

Estos resultados fueron confirmados en una RVS *Cochrane* de 2013[94], donde los autores concluyeron que la evidencia es insuficiente (un único ECCA) para definir que la adición de IVIG provee una ventaja terapéutica comparada con la combinación de GC e IS en pacientes con GPA, apoyando su uso en este lapso con el fin de disminuir la IS de mantenimiento de la VAA. Estos resultados beneficiosos sobre la actividad de la enfermedad, también fueron encontrados en dos cohortes prospectivas de pacientes japoneses con GNRE y ANCA-MPO, en las que la IVIG se administró inmediatamente antes del inicio de IS para la inducción, con un efecto de IVIG anti-inflamatorio significativo, sugiriendo que este tratamiento podría ser una opción antes del inicio de la IS de inducción[95,96]. Dado el elevado costo, aún es necesaria más evidencia de calidad para evaluar el costo-beneficio de la adición de la IVIG a la terapia inmunosupresora convencional.

Los pocos estudios controlados, con tamaño muestral y número de eventos reducidos, no permiten recomendar fehacientemente esta intervención en VAA graves/refractarias.

Etapa de mantenimiento de la remisión

La fase de mantenimiento de la remisión, es más prolongada (aproximadamente 18 meses de duración) y tiene como objetivo prevenir las recaídas mediante el uso de IS con menor toxicidad en relación a los utilizados en la inducción, dada la mayor duración de esta etapa.

Si bien el tratamiento estándar para las VAA con CFM y GC es altamente eficaz en inducir la remisión, que ocurre en el 90% de los casos, la exposición sostenida a la CFM incrementa la incidencia de EA (infecciones, neoplasias, mielodisplasias e infertilidad).

A su vez, un 50% presenta recaídas dentro de los primeros 5 años posteriores a alcanzar la remisión con el tratamiento convencional. Un estudio reciente realizado por el grupo de *Chapell Hill*, demostró que las recidivas renales suponen un incremento de 4 veces más de riesgo de desarrollar ERCT[97]. Por esta razón se han investigado otros agentes IS alternativos para el tratamiento de mantenimiento de la remisión en VAA, incluyendo AZA, MTX, MF, leflunomide (LF), ciclosporina (CYA), bloqueantes del factor de necrosis tumoral y RTX. Se han llevado a cabo varios estudios con el objetivo de alcanzar períodos

prolongados libres de recaídas con el mayor perfil posible de seguridad.

En pediatría, estudios retrospectivos de cohorte sobre VAA han informado aspectos demográficos, epidemiológicos y diferentes formas clínicas de presentación y evolución pero no existen estudios acerca de la eficacia y seguridad de los diferentes tratamientos en la etapa de mantenimiento de la remisión[98].

¿La CFM podría ser reemplazada en la etapa de mantenimiento de la remisión en VAA generalizadas por otros IS eficientes y menos tóxicos?

a. Azatioprina

La azatioprina (AZA) es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP), con efecto inmunosupresor. Si bien se desconoce su mecanismo de acción específico, se ha sugerido que la producción de 6-MP, al actuar como un antimetabolito de las purinas, inhibiría la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune y de daño del ADN a través de la incorporación de tioanálogos purínicos.

En el año 2003, Jayne y col.[20] publicaron los resultados de un estudio controlado aleatorizado multicéntrico denominado CYCAZAREM, que investigó si la exposición a CFM en VAA generalizada puede reducirse o ser reemplazada por AZA en la etapa de mantenimiento. Se aleatorizaron 144 pacientes, con VAA generalizada y compromiso renal (Cr $\leq$5.68 mg%) que alcanzaron la remisión en 3 a 6 meses, en dos grupos: CFM vo (n 73) vs. AZA (n 71). Ambos grupos recibieron GC y fueron seguidos por 18 meses (Fig. 8). No se observaron diferencias significativas en las recaídas (CFM 13.7% vs. AZA 15.5%) ni en el número de EA graves (CFM 10% vs. AZA 11). Una RVS[30] observó una disminución significativa de riesgo de leucopenia con AZA vs. CFM (RR: 0.65, IC95% 0.42 a 0.99, p 0.05). Sin embargo, esto no fue suficiente para reducir el número de infecciones en este grupo vs. CFM (RR: 1.03, IC95% 0.51 a 2.06). Las recaídas fueron significativamente menores en el grupo MPA (p 0.03). Los autores concluyeron que la sustitución de CFM por AZA no incrementó el porcentaje de recaídas y redujo la exposición a CFM durante la etapa de mantenimiento. La ausencia de asignación enmascarada, ciego y un método de aleatorización no descripto, comprometen la validez interna de este estudio.

En el año 2014, Walsh y col.[99], publicaron los resultados a largo plazo del estudio CYCAZAREM. El objetivo primario fue la recaída. La eficacia se evaluó con una variable compuesta (recaída y mortalidad), porcentaje de recaídas, recaídas renales y exposición a drogas luego de finalizar el estudio. Se accedió a la seguridad de AZA evaluando toda causa de mortalidad, ERCT y frecuencia de tumores. El porcentaje de recaídas fue mayor en el grupo con AZA (52% vs. 36%), con un incremento del 63% en el riesgo de recaídas (HR 1.63, IC95% 0.99 a 2.71, p 0.06), sin diferencias entre grupos para el resultado compuesto (recaída-muerte), para el desarrollo de ERCT (AZA 11% vs. CFM 7%), para las recaídas a nivel renal (AZA 27% vs. CFM 22%) y para la presencia de ANCA-PR3. En este estudio no se pudo determinar el momento óptimo para incorporar AZA luego de alcanzar la remisión con CFM, como así también el tiempo de mantenimiento de la remisión. No se obtuvieron datos sobre el 13% del total de pacientes, ni se describió la gravedad de las recaídas ni la evolución posterior al mes 18. El diseño retrospec-

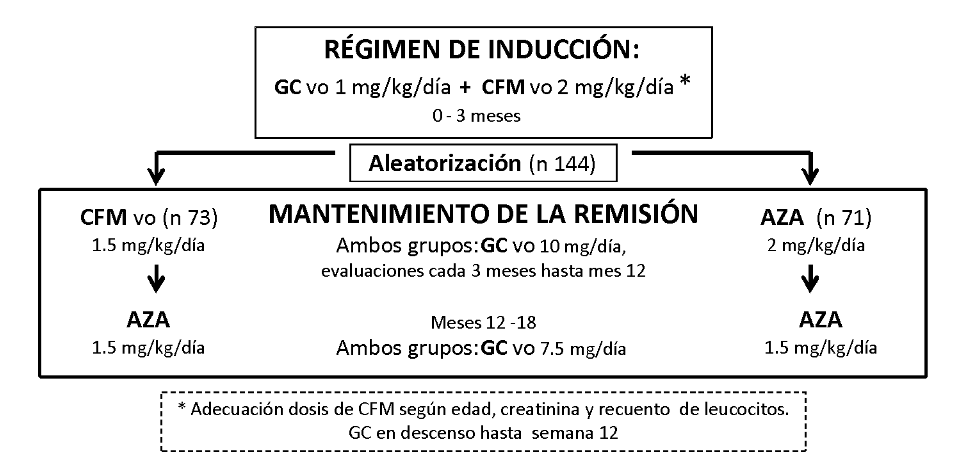


Fig. 8.– Estudio CYCAZAREM

tivo y el bajo poder del estudio para detectar diferencias constituyen las principales limitaciones del mismo.

Teniendo en cuenta la evidencia disponible[20,99] con las limitaciones descriptas, podemos decir que el número de recaídas con AZA fue similar a CFM, con escasos episodios de leucopenia y similares porcentajes de infecciones en ambos grupos. Se recomienda en el mantenimiento de la remisión el uso de AZA en VAA de reciente comienzo con compromiso renal (Cr ≤5.68mg/dl).

b. Micofenolato

En el año 2010, Hiemstra y col. realizaron un estudio multicéntrico conocido como IMPROVE[100], diseñado para comparar los efectos del MF vs. AZA en la prevención de recaídas durante la etapa de mantenimiento de las VAA. Ciento cincuenta y seis pacientes con VAA (GPA 64%) y fallo renal leve a moderado (Cr 1.1 a 3.6 mg/dl) recibieron inducción con CFM vo o ev y GC durante 3 a 6 meses (hasta alcanzar la remisión definida por BVAS=0). Luego fueron aleatorizados para recibir AZA o MF (Fig. 9). Los enfermos graves (16%) recibieron además tratamiento con PF en la inducción. El seguimiento fue de ± 39 meses. Los resultados se muestran en la Tabla 10. La gravedad en la etapa de inducción en ambos grupos fue similar, al igual que el tiempo de inicio del mantenimiento y la dosis acumulativa de CFM post-inducción. No obstante el grupo MF ingresó a la fase de mantenimiento con parámetros de mayor actividad: predominio de ANCA-MPO y valores elevados de PCR y eritrosedimentación. La tasa de recaídas fue significativamente mayor con MF (la mayoría dentro del primer año de tratamiento), que podría estar relacionado a una dosis subóptima de MF, coincidiendo con la reducida incidencia de EA observados. Se constató mayor tolerancia al MF, con pocos eventos de suspensión del tratamiento por intolerancia gastrointestinal (MF 2.6% vs. 5% con AZA), EA frecuentemente asociado a MF.

El método de aleatorización no descripto, la ausencia de asignación enmascarada y ciego, sumado al bajo poder (por reducido número de eventos y de pacientes), limitan la validez interna del estudio.

La reducida evidencia disponible con las limitaciones metodológicas descriptas y el incremento en el riesgo

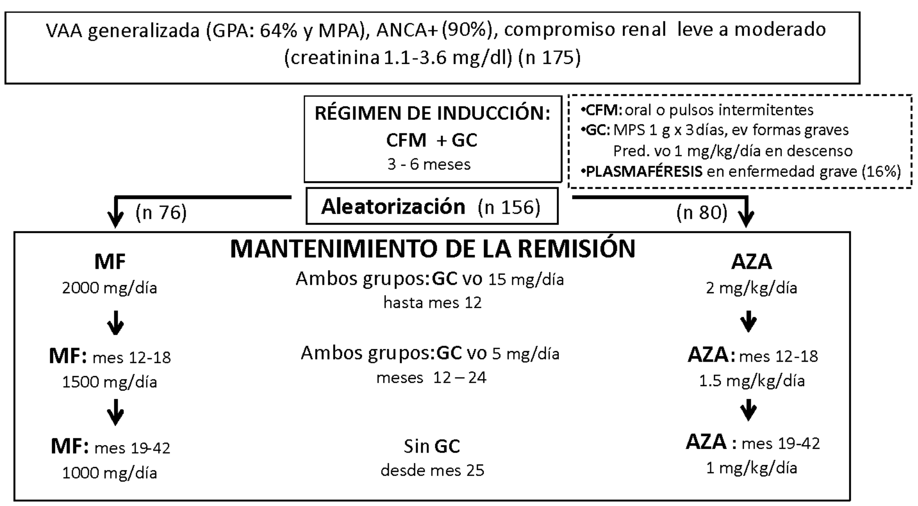


Fig. 9.– Estudio IMPROVE

TABLA 10.– *Resultados de estudio IMPROVE a 39 meses*

	AZA (n 80)	MF (n 76)	HR para MF (IC 95%) / p
Recaída (%)	37.5	55.0	1.80 (1.10 a 2.93),p 0.02*
Recaída mayor (%)	10.0	18.0	2.14 (0.99 a 4.64),p 0.054
FG final (mediana, ml/min)	59.2 (45.2-71.7)	52.8 (38.5-70.1)	0.96
Proteinuria final (g/día)	0.53	0.82	0.26
EA (eventos/pacientes)	22/13	8/8	0.53 (0.23 a 1.18),p 0.12
Infecciones graves (%)	10.0	4.0	HR 0.52 (0.11 a 2.36),p 0.40

**ajustado a edad, sexo, vía de administración de CFM, Cr basal. FG: filtrado glomerular; EA: efectos adversos; AZA: azatioprina; HR para MF: hazard ratio para micofenolato*

de recaídas observadas, avalarían no recomendar el uso de MF como droga de elección en el tratamiento de mantenimiento de las VAA.

c. Metotrexate

Dos estudios de cohortes prospectivas[101,102] evaluaron el uso de metotrexae (MTX) como intervención para la etapa de mantenimiento en pacientes con VAA que al inicio del tratamiento presentaron leve o ningún compromiso de la función renal (Cr ≤2.5 mg/dl). Los resultados se muestran en la Tabla 11.

En estos estudios no se encontraron factores predictivos para la recaída (no se relacionó con la continuidad o no de los GC, con la extensión de daño basal ni con la presencia de GN basal). No obstante, es interesante destacar la alta tasa de recaída renal durante el tratamiento con MTX observada en uno de ellos[102] coincidiendo con lo observado en otro estudio controlado[38]. La continuidad o no de los GC, la extensión de daño basal o la presencia de GN basal, no mostraron ser factores predictores de riesgo de recaídas. Estos estudios no controlados sugieren que el MTX utilizado para el mantenimiento de la remisión luego de inducción con CFM no fue inferior al tratamiento convencional.

La eficacia del MTX en el mantenimiento de la remisión en las VAA también fue comparada con otros IS, como leflunomide (LEF) y AZA.

c.1. Leflunomide vs. metrotexate

El leflunomide (LEF) es un agente inmunomodulador que actúa a través de su metabolito activo inhibiendo selectivamente a la enzima dihidroorotato dehidrogenasa humana, involucrada en la síntesis de *novo* de pirimidina (DHODH) y que ejerce una actividad antiproliferativa. La pirimidina es esencial para la síntesis de ADN, por ello el fármaco dificulta su formación e inhibe la proliferación de linfocitos. Se ha utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoidea y fue investigada como otra opción terapéutica en el mantenimiento de las vasculitis por alguna de sus ventajas. Su acción se dirige contra los linfocitos T activados pudiendo provocar menos leucopenia que otros IS. Su metabolismo es hepático y no se ve afectado por la disfunción renal.

La eficacia de LEF como alternativa al MTX, fue evaluada en 54 pacientes con GPA, con remisión inducida con CFM y GC, que fueron aleatorizados para recibir LEF o MTX durante 2 años[103]. Todos recibieron bajas dosis de GC (Fig. 10). Las recaídas fueron más frecuentes en el grupo MTX (46.4% vs. 25% con LEF, p 0.037) y principalmente afectando riñón (53.8% vs. 16% con LEF), en concordancia con lo demostrado en otros estudios[38,103,104], y podrían asociarse a la dosis reducida inicial y a su baja disponibilidad por vo, mientras que las recaídas con LEF son comparables a otros estudios publicados[20,105]. Los resultados desalentadores con MTX compensan con la baja tasa de EA relacionados (17 eventos con MTX vs. 34 con LEF, p 0.09). Si bien los EA del grupo LEF podrían relacionarse con el aumento de dosis a partir del primer mes, los estudios realizados en artritis reumatoidea con dosis de hasta 40 mg/día, no demostraron incremento de su toxicidad[106]. Por lo tanto, la LEF parecería ser más útil que el MTX en prevenir las recaídas mayores en la GPA, pero asociada a mayor tasa de eventos adversos. Las limitaciones metodológicas están relacionadas especialmente con la ausencia de ciego.

c.2. Azatioprina vs. metotrexate

El estudio WEGENT[107], comparó la seguridad y eficacia de AZA para mantener la remisión vs. MTX, en 126 pacientes con GPA o MPA (ambos con diagnóstico reciente, 77% con compromiso renal y 7.4% en HD inicial) que alcanzaron remisión completa (BVAS=0) con CFM ev y GC ev y vo (Fig. 11). Luego de 12 meses de tratamiento y 24 de seguimiento, ambos grupos presentaron similar tasa de recaídas (MTX 33% vs. AZ 36%, p 0.71), sin diferencias de riesgos de recaídas (HR 0.92, IC95% 0.52-1.65, p 0.78). La mayoría de las mismas ocurrieron luego de la suspensión de los GC. Los EA causales de muerte o discontinuación del tratamiento tampoco presentaron

TABLA 11.– *Resultados del tratamiento de mantenimiento con MTX en VAA*

	n	Esquema Tratamiento	Seguim. (meses)	REC (%)	Txx a la REC	EA (%)	Muerte (%)
Langford[101] 1999	31	*MTX 0.3 mg/k/semana vo (≤ 15 mg) por 1-2 semanas, luego aumento hasta máximo 20-25 mg/semana por 2 años	16 (4-49)	a 16 m: 16.0 a 32 m: 52.0	13 (10-15)	Leucopenia 13, herpes zoster 13, neumonitis 6	0
Reinhold- Keller[102] 2002	71	**MTX 7.5 mg/semana ev con aumento progresivo hasta 0.3 mg/k/semana (± 22.5 mg/semana) por ± 10 meses	25.2	36.6 (61.5 renal)	19.4	Leucopenia 12.6, herpes zoster 2.8, infecciones 10	

MTX: metrotexate; seguim: seguimiento, REC: recaída, Txx: tiempo en meses, EA: efectos adversos; vo: via oral, ev: endovenoso;
** esquema inducción: CFM 2 mg/k/día vo por 3 meses y GC, ** esquema inducción: CFM 2 mg/k/día vo por 10 meses y GC*

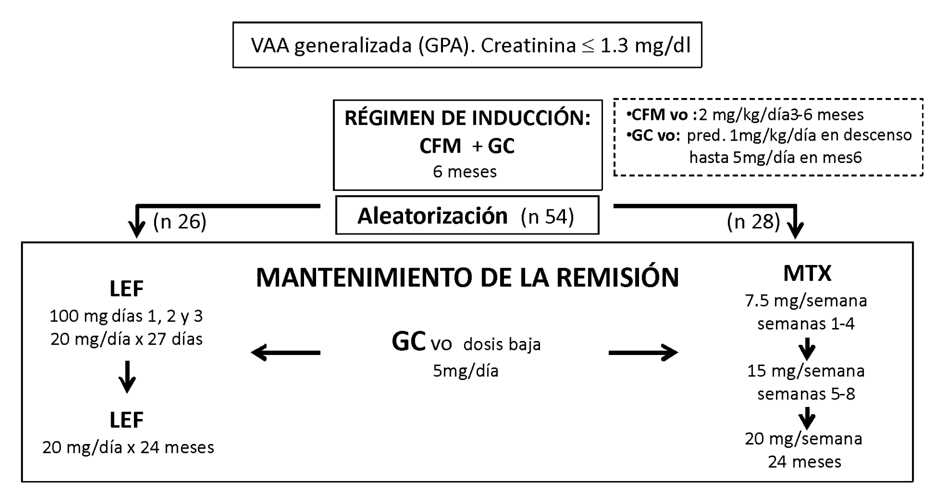


Fig. 10.– Estudio METOTREXATE vs.– LEFLUNOMIDE
MTX: metotrexate; LEF: leflunomide

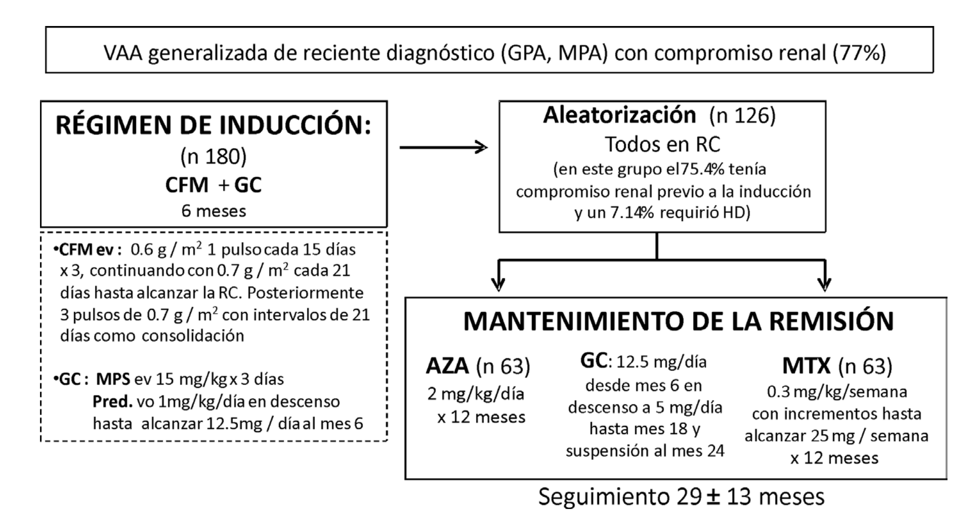


Fig. 11.– Estudio WEGENT

diferencias entre grupos (MTX 19% vs. AZA 11.1%; HR para MTX 1.65, IC95% 0.65-4.18, p 0.29), con una ligera tendencia a mayor número de EA graves con MTX (la única muerte relacionada del estudio se encontró en este grupo). La supervivencia sin evento a 24 meses fue similar (MTX 60.8% vs. AZA 69.9%) con una reducción absoluta de riesgo para recaída o muerte con MTX a 24 meses de 1.9% (IC95% 13.9 a 12.3). Ambas drogas impresionan ser similares alternativas para el mantenimiento de la remisión, no obstante este estudio no definió que el MTX presente un perfil de mayor seguridad. Limitaciones del estudio: ausencia de ciego y bajo poder para detectar diferencias.

d. Rituximab

Hasta el 2014, el uso de rituximab (RTX) en esquemas de mantenimiento de la remisión solo había sido evaluado en forma retrospectiva, involucrando a más de 400 pacientes en distintas series[108-112] (Tabla 12). El RTX administrado a intervalos fijos durante 2 años se asoció a una disminución en la tasa de recaídas y en ausencia de biomarcadores que la anticipen, el re-tratamiento de rutina podría ser una estrategia efectiva de mantenimiento en VAA refractaria o con recaídas frecuentes, con tasas de supervivencia comparables a poblaciones de referencia similar. El control de la enfermedad facilitó la suspensión de otros IS, lo que fundamentaría aún más su indicación. La edad ≥80 años fue el único factor significativo de riesgo de mortalidad encontrado en estas series en pacientes en remisión (HR 9.02, IC95% 2.41 a 33.7, p 0.001)[112].

En refractarios o con recaídas frecuentes, la mayoría presentará recaída post-RTX en ± 12 meses (aun con otros IS), frecuentemente luego de la recomposición de los LB, sugiriendo que la continua depleción de estas células podría resultar efectiva y segura para mantener

una remisión sostenida. La dosis adecuada requiere aún investigación. Es posible que una simple dosis de RTX sea subóptima para lograr la depleción de LB en los tejidos y esta podría ser la explicación de recaídas observadas a pesar de niveles no detectables de LB periféricos[113]. El tratamiento de mantenimiento con RTX podría extenderse más allá de los 18 meses, considerando que la mayoría de las recaídas ocurren cerca o después de los 2 años. Recientemente, en el 15° *Workshop* Internacional de Vasculitis y ANCA, se comunicaron experiencias sobre el uso de RTX continuo cada 4-6 meses, con una tasa de recaídas de 12-22 %[114, 115].

En 2014, Guillevin y col.[116], en un estudio conocido como MAINRITSAN, demostraron el beneficio del RTX en el mantenimiento de la remisión con el uso de infusiones sistemáticas comparado con la administración de AZA vo. Esta cohorte de 115 pacientes con debut de VAA o recaída (GPA 75.6%) y con remisión luego de recibir tratamiento de inducción convencional, fueron aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento con AZA (n 58) o con RTX en bajas dosis (n 57) y GC (Fig. 12). Los resultados se muestran en la Tabla 13. Las recaídas mayores, muy frecuentes en GPA de debut (85%) se observaron en el grupo AZA durante el primer año o luego de suspendidos los IS y en general con ANCA+, mientras que en el grupo RTX ocurrieron cuando aún no se habían suspendido los GC ni reconstituido los LB. Los niveles de inmunoglobulinas séricas no presentaron diferencias en ambos grupos, probablemente asociado a la persistencia de células plasmáticas longevas no afectadas por el RTX. Dosis bajas repetidas de RTX fueron superiores a AZA para mantener la remisión (sin mayor frecuencia de EA).

TABLA 12.– *Resultados de estudios retrospectivos sobre el uso de RTX en esquemas continuos de mantenimiento*

Autor	n	Esquema	Recaída > (%)	Tiempo de recaída (m)
Rhee[108] 2010	39	1 g cada 2 semanas, luego cada 4 m (50% por 1 año, 50% por 2 años)	0	
Smith[109] 2012	73	3 grupos (por 24 m):		
		a) 375 mg/m^2/sem x 4	85.0	12
		b) 1 g cada 6 m	26.0*	29
		c) grupo a) con recaída y re-tratamiento con RTX	56.0**	34.5
Cartin-Ceba[110] 2012	53	375 mg/m^2/sem x 4 (o 1 g cada 2 semanas) por 12 m	60.0	
Calich[111] 2014	66	375 mg/m^2/sem x 4, luego 500 mg cada 6 meses (por 18 meses)	12.0	13.5
Perdergraft[112] 2014	172	1 g cada 3-4 m (por 2 años)	25.0 (5.0 renal)	

RTX: rituximab
(m): meses, Recaída >: recaída mayor (compromiso órgano blanco),
**: p <0.001 con respecto a grupo a)*
***: p 0.001 con respecto a grupo a)*

VAA generalizada de reciente diagnóstico (GPA: 75.6%, MPA y VLR) o recaída
FG: 63.9±29.7 ml/min/1.73m². Todos en RC (BVAS= 0) postinducción
RÉGIMEN DE INDUCCIÓN: CFM + GC
3 - 6 meses
•**CFM:** pulsos 0.6 g/m2 días 0, 14, 18
0.7 g/m² c/3 semanas., 3-6 meses
•**GC:** MPS 500 -1000 mg x 3 días, ev
Pred. vo 1 mg/kg/día en descenso
Aleatorización (n 115)
(n 57)
(n 58)
MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN
RTX
500 mg días 0 y 14
RTX
500 mg meses 6, 12 y 18
GC vo
en descenso hasta dosis de 5 mg / día y suspensión al mes 18
AZA
2 mg/kg/día
AZA
1.5 mg/kg/día
mes 12-18
1 mg/kg/día
mes 19-22

Fig. 12.– Estudio MAINRITSAN

TABLA 13.– *Resultados del estudio MAINRITSAN a 28 meses de seguimiento*

	AZA (n 58)	RTX (n 57)	HR
Recaída mayor*	29.0%	5.0%	HR 6.61 (IC 95% 1.56 a 27.9), p 0.002
EA graves	43.1%	43.8%	p 0.92
nº eventos	44	45	
infecciones graves	13.7%	19.2%	
malignidad	3.4%	1.75%	
Mortalidad	3.4 %	0.0%	
Supervivencia sin recaída	75.0%	95.0%	

*AZA: azatioprina; RTX: rituximab; *BVAS >0 (Birmingham Vasculitis Activity Score>0) y compromiso de órgano blanco y/o evento de riesgo de vida; HR: hazard ratio*

La elección de los autores del intervalo de dosis cada 6 meses fue arbitraria, basándose en la reconstitución de LB y recaídas informadas (en general, después del primer año y medio). Este estudio presenta limitaciones, entre ellas la falta de ciego y pocos pacientes con ANCA-MPO o VLR, impidiendo la aplicación de los resultados a todas las VAA. Más allá de los 18 meses, no se puede concluir sobre la eficacia del RTX luego de su suspensión.

Las recaídas en el estudio RAVE fueron evaluadas prospectivamente, al igual que los resultados de un nuevo ciclo de tratamiento con RTX[117]. Se observó recaída grave entre el mes 6 y 18 en 13% de los pacientes, en general con títulos ANCA aumentados (>ANCA-PR3), LB reconstituidos, entre recaedores iniciales (62%) y sin GC (70%). El re-tratamiento con RTX se asoció con remisión completa (BVAS=0 sin GC) en 80% a 6 meses pero a 12 meses solo el 38% la sostuvo, independientemente del tratamiento de inducción original recibido. Una nueva recaída grave luego de la re-inducción sólo se observó en aquellos tratados inicialmente con CFM/AZA (18%). La mortalidad fue mayor con ciclos repetidos de RTX (6.6%). Los EA fueron menores en el subgrupo con recaídas a los 6 meses del re-tratamiento con respecto a la cohorte basal (8.4 vs. 24.1 EA/pacientes/año respectivamente, p <0.001), probablemente en relación con la gravedad de la enfermedad más que con el tratamiento. Las limitaciones de este estudio incluyeron muestra pequeña con recaídas y mayoría con ANCA-PR3, pero considerando esto último como un factor de riesgo para recaída, podrían considerarse estos resultados para el re-tratamiento con RTX en pacientes con estas características. Algunos estudios han demostrado que un mayor porcentaje de LB regulatorios periféricos al momento de la reconstitución de linfocitos podría asociarse a remisión más prolongada[118, 119]. Este marcador, con estudios adicionales que lo validen, podría ser utilizado como riesgo de recaída al momento de la suspensión del RTX.

e. Etanercept

El etanercept (ET) es un anticuerpo monoclonal humanizado análogo del receptor del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), uniéndose específicamente al mismo y bloqueando su interacción con los receptores de la superficie celular. El TNFα es un citoquina natural implicada en numerosas respuestas inflamatorias e inmunológicas.

El grupo *The Wegener´s Granulomatosis Etanercept Trial* (WEGT)[120], publicó los resultados de un estudio aleatorizado, controlado y multicéntrico, a fin de determinar el rol del inhibidor del TNFα en el tratamiento de mantenimiento de la remisión en VAA. Un total de 180 pacientes con GPA en remisión fueron aleatorizados para recibir ET (n 89) o placebo más tratamiento convencional (n 92). Los que padecían enfermedad grave recibieron CFM ev y GC (Fig. 13). El objetivo primario fue la remisión sostenida (RS: BVAS/WG=0) y los objetivos secundarios, el número y porcentaje de recaídas durante el tratamiento, el porcentaje que mantuvo bajo nivel de actividad (VDI<3 al mes 6) y el porcentaje en remisión. No se observaron diferencias significativas en la RS (ET 69.7% vs. control 75.3%, p 0.39) ni en el tiempo en alcanzarla. La duración del tratamiento fue de 25 meses en el grupo ET y 19 meses en el grupo control. El número y el porcentaje de recaídas fue similar en ambos grupos (HR para ET: 66.3 vs. placebo 74.1 personas/año). El VDI se incrementó en ambos grupos, pero sin diferencias significativas. El número de EA graves (grado 3-4) y muertes fueron similares en ambas intervenciones al igual que los procesos infecciosos, no así la incidencia de tumores sólidos (ET 6 pacientes, p 0.001).

f. Cotrimoxazol

El cotrimoxazol (CMX), un antibiótico sulfonamida también conocido como trimetoprima sulfametoxazol, se utiliza en el tratamiento y la prevención de varias infecciones oportunistas. También puede actuar como un IS por su antagonismo del metabolismo del ácido fólico.

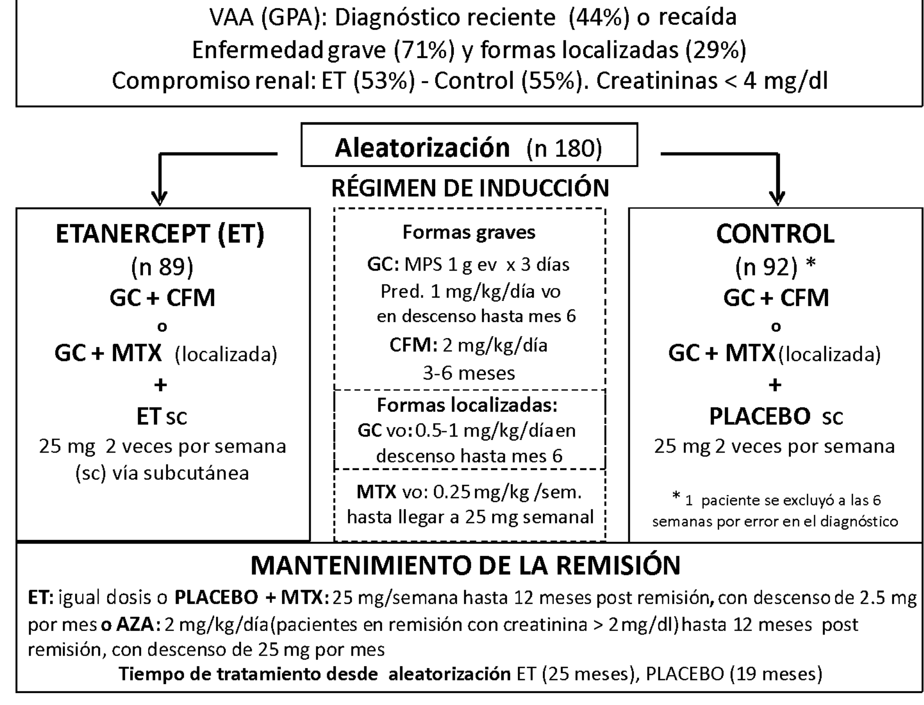


Fig. 13.– Estudio WEGT

El beneficio del CMX para evitar la recaída en VAA, especialmente con GPA, fue evaluado en 2 estudios aleatorizados, luego de alcanzada la remisión con tratamiento convencional de CFM y GC. En uno[121], el CMX (utilizado en dosis de 960 mg dos veces por día durante 24 meses) vs. placebo, redujo la tasa de recaídas del tracto respiratorio superior (18 vs. 40%, RR de recaída con CMX 0.40, IC95% 0.17 a 0.98) sin beneficio demostrable sobre las recaídas mayores. Debido a EA relacionados con CMX, 20% discontinuaron la droga. En el otro estudio[122], en vasculitis ANCA-PR3, el CMX se utilizó en una dosis inferior (960 mg tres veces x semana durante 18 meses) vs. placebo. En este caso, el uso de CMX fue asociado a una tendencia a reducir la incidencia de recaídas en general (pacientes en remisión sostenida: 75% vs. 53% grupo control, HR de CMX para tiempo libre de recaída: 0.4, IC95% 0.12 a 0.69, p 0.003).

El tratamiento con CMX es seguro y generalmente bien tolerado y puede utilizarse solo o en combinación con GC en el mantenimiento de la remisión en enfermedad limitada al tracto respiratorio superior, especialmente en los portadores de *Staphylococcus aureus*. Las dosis deberían ajustarse a la función renal. Las dosis y la duración óptima del tratamiento no son claras. En pacientes con VAA severas recibiendo CFM o RTX como terapia de mantenimiento, la adición de CMX estaría orientada a la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii.*

VAA refractarias

Algunos pacientes presentan una actividad persistente de la enfermedad a pesar del tratamiento instituido. En estos casos se exige el uso de otras drogas o combinaciones de IS, especialmente de nuevos agentes promisorios, pero aun con las mejoras progresivas en las estrategias terapéuticas de las últimas décadas, el número de vasculitis no respondedoras al tratamiento ha disminuido pero no completamente.

Cuando una VAA no responde al tratamiento o es grave, generalmente se intensifican los GC para controlar la enfermedad y se mantienen por 2 o 3 semanas, antes de comenzar a disminuirlos progresivamente. Muchas veces, el aumento de GC solamente es suficiente para controlar algunas formas de vasculitis sin factores de pobre pronóstico[12, 123, 124]. Por otro lado, en las formas graves de enfermedad o refractariedad, la combinación de GC y agentes citotóxicos es mandatoria[125, 126]. La dosis “óptima” de estos agentes en estos casos es en parte arbitraria, considerando que por definición, los pacientes con VAA refractaria ya han recibido dosis estándares de GC e IS.

Las recomendaciones EULAR[4] sugieren el uso de IVIG en aquellos que presentan persistencia de bajos niveles de actividad de la enfermedad. Para formas refractarias más graves o progresivas, luego de máxima dosis de tratamiento estándar, otras alternativas tera-

péuticas incluyen RTX, infliximab (INF), un anticuerpo monoclonal quimérico contra el TNF, MF o 15-deoxyspergualin (DSG).

El uso de RTX en VAA refractarias a CFM y GC ha sido evaluado en varios estudios abiertos. En estos estudios, los pacientes alcanzaron algún grado de remisión (entre 60 y 90%) antes del sexto mes[127,128]. El beneficio demostrado por el estudio RAVE[51] en VAA graves y con recaídas frecuentes, podría también verse reflejado en las formas refractarias, aunque lo que ha sido demostrado para tratar recaídas no es necesariamente aplicable a las VAA refractarias. No obstante, parecería razonable seguir los mismos esquemas terapéuticos propuestos, especialmente indicando agentes que actúen sobre otros mecanismos fisiopatogénicos utilizados inicialmente y sin éxito[129]. El RTX en combinación con GC, podría ser entonces una opción terapéutica para inducir la remisión en adultos con VAA generalizadas refractarias.

En pacientes refractarios cuya enfermedad no responde al RTX, se requiere el uso o agregado de otras estrategias combinadas, por ejemplo ET o INF[120, 130]. Un estudio propectivo en VAA graves o refractarias demostró superioridad con el agregado de RTX sobre el INF para inducir la remisión solo en algunos pacientes, demostrando también algún beneficio en el control de la enfermedad a largo plazo[131]. En otro estudio abierto prospectivo, el INF combinado con la terapia convencional, alcanzó la remisión clínica en el 88% de la VAA grave o refractaria[132]. No obstante, el beneficio de los inhibidores del TNF no parece ser suficientemente efectivo para mantener la remisión y su capacidad para inducirla es muy limitada. Además, los riesgos de infección o malignidad en el largo plazo deben ser considerados[120]. Solo en pacientes seleccionados cuya VAA no responde a las terapias mencionadas, el INF (más que el ET, el cual no es activo contra enfermedad granulomatosa), podría estar indicado en combinación con otros IS.

La PF administrada en forma tardía, como segunda línea de tratamiento en casos graves de refractariedad, no demostró ser beneficiosa en el largo plazo[79] en contraposición con los resultados del estudio MEPEX[64] al año (PF inicio precoz: ERCT solo en 14.2%).

Un estudio abierto multicéntrico fue llevado a cabo para evaluar la seguridad y la eficacia del DSG en las VAA refractarias[133]. El DSG (un análogo sintético de la spergualina, producto del *Bacillus laterosporus*) fue administrado en 20 pacientes (0.5 mg/kg/día vía subcutánea o ev hasta un nadir de glóbulos blancos de 3000/mm^3 y suspendido por 2 semanas, repitiendo el ciclo 6 veces) asociado a GC vo. El 70% presentó remisión (30% completa) y sostenida (a 6 meses post-estudio: 78.5% aun en remisión), con EA leves (bronquitis, fiebre o diarrea). El VDI se mantuvo constante, indicando la ausencia de progresión en el daño.

Recaída renal de la VAA

La vasculitis es una enfermedad con tendencia a las recaídas. Si bien la evolución de la VAA ha mejorado demostrando la eficacia de las estrategias disponibles, ha sido más dificultoso prevenir la recaída de la enfermedad, que ocurre entre el 40 y 50% a los 4-5 años post-remisión, especialmente en aquellos que persisten con ANCA-PR3 durante la remisión. Las recaídas de la VAA pueden ser leves o menores (cualquier manifestación atribuible a actividad de la enfermedad sin compromiso de órganos vitales) o ser más graves o mayores (afectando "órgano blanco", por ejemplo, riñón, pulmón, ojos o subglotis).

El estudio RAVE[51,53] ha evaluado el uso del RTX en la recaída de la VAA sin compromiso renal grave ($Cr \leq 4$ mg/dl), demostrando que podría ser superior a la CFM para inducir la remisión completa sin GC al sexto mes (67% vs. 42%; p 0.01), independientemente del tipo de ANCA y de la forma clínica de presentación de la enfermedad (OR 1.40, IC 95% 1.03 a 1.91, p 0.03) y siendo más efectivo hasta el año en pacientes recaedores, con una tendencia (aunque no significativa, p 0.06) hacia los 18 meses, tiempo en el cual la mayoría del grupo RTX había reconstituido su población de LB. Los pacientes con ANCA-PR3 y GPA presentaron mayor probabilidad de recaídas que aquellos con ANCA-MPO ($p < 0.001$)[53]. Los incrementos en los títulos de ANCA no fueron predictores de recaídas en ningún grupo, sin embargo éstas fueron raras en ausencia de ANCA y de LB. En ANCA-PR3, la recaída fue menos frecuente con RTX que con CFM (14% vs. 32% respectivamente, p 0.02)[54], concluyendo que el ANCA-PR3 es un factor de riesgo en la persistencia o recurrencia de la enfermedad. La gravedad de la recaída fue mayor con CFM. Ni la positividad del ANCA ni el aumento de sus títulos ni el recuento de LB fueron predictores de recaída entre el primer y sexto mes. Los recaedores que presentaron control de la enfermedad en el primer mes con RTX en esta cohorte, no presentaron recaídas graves comparados con CFM (18%, $p < 0.01$)[54].

Si bien en las formas de recaída renal grave, el beneficio del RTX no se ha evaluado en ningún ECCA, hay varios estudios de cohortes al respecto.

La eficacia de la IVIG ha sido evaluada en un estudio abierto, en 22 pacientes con recaída renal no grave (exclusión: $Cr > 3.4$ mg/dl o GNRE), administrada durante 6 meses (0.5 g/kg/día por cuatro días consecutivos, repetidos mensualmente) con GC y/o IS[134]. La remisión completa se alcanzó en el 73% al sexto mes y sostenida hasta el noveno mes de seguimiento (59.1%, IC95% 0.39 a 0.79). Solo se registró un EA serio (fallo renal post-infusión de IVIG) y 32% de EA moderados y transitorios, sin compromiso vital. No obstante, se observó una elevada tasa de re-recaída luego de suspendido el tratamiento con IVIG (59% a 24 meses), sugiriendo que esta intervención sostendría temporariamente la remisión, requiriendo tra-

tamiento de mantenimiento por más tiempo. Se observa franco predominio de GPA y reducido tamaño muestral.

En niños no hay estudios controlados ni observacionales prospectivos que evalúen diferentes intervenciones en VAA refractarias/recaedoras, siendo actualmente el RTX sumado a la PF una opción terapéutica posible, en función de los resultados observados en ECCA de adultos con VAA refractarias/recaedoras.

Otros agentes biológicos para el tratamiento de las VAA

Hasta el momento no se han publicado ECCA con el uso de otros anticuerpos monoclonales en las VAA con compromiso renal. Un estudio abierto prospectivo fase II[135] incluyó 14 pacientes con VAA, como debut (n13) o recaída (n1) tratados con adalimumab (40 mg, vía subcutánea) cada 2 semanas por 3 meses, en combinación con CFM ev y GC. Los resultados fueron similares al tratamiento convencional, sugiriendo que el adalimumab podría ser un coadyuvante efectivo para la inducción de la remisión, permitiendo una reducción de la dosis de GC. El uso de otro agente biológico, el alentuzumab, solo ha sido comunicado como series de casos observándose utilidad para la inducción de la remisión pero con una alta tasa de recaídas y EA. En GPA, impresiona producir una mejoría clínica al acelerar la remisión y disminuir la necesidad de GC[136,137].

Utilidad de los ANCA en las VAA

Los ANCA son autoanticuerpos principalmente de tipo IgG dirigidos contra antígenos presentes en el citoplasma de los granulocitos neutrófilos y monocitos. A partir de la ausencia o escasez de depósitos de inmuno-complejos renales en algunas formas de glomerulonefritis extracapilares (de allí el término de "pauci-inmunes") y al hallazgo de abundantes neutrófilos polimorfonucleares en los sitios de necrosis vascular, se ha relacionado a los ANCA con la activación de dichas células, mecanismo patogénico clave en el desarrollo de la enfermedad.

La presencia de ANCA se puede evidenciar por dos técnicas: la inmunofluorescencia indirecta (IFI), con alta sensibilidad (70-80%), que demuestra 2 patrones de fluorescencia: ANCA-c (patrón citoplasmático) o ANCA-p (patrón perinuclear) y el test de ELISA, con alta especificidad (>90%) y que define el antígeno contra las dos variantes principales de ANCA: proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO). Los resultados de la IFI para ANCA c y p deben ser confirmados siempre por ELISA para los antígenos específicos PR3 y MPO. Pacientes con ambos test positivos (IFI + ELISA) incrementan el valor predictivo en un 88%, con aumento de la sensibilidad y la especificidad.

¿Qué factores contribuirían al desarrollo de las vasculitis sistémicas?

La desregulación epigenética (cambios funcionales en los genes que ocurren sin cambiar la secuencia de ADN, como su metilación o modificaciones en las histonas y en el microRNA)[138] juega un importante rol en las enfermedades autoinmunes y su contribución en el desarrollo de las vasculitis está siendo reconocida con mayor frecuencia. Algunos factores genéticos y medioambientales contribuirían a la susceptibilidad de la enfermedad: HLA-DP, SERPINA 1 y PRTN3 (en GPA), HLA-DQ (MPA), exposición a sílice, luz ultravioleta, infecciones (*Estafilococco aureus*, *Escherichia coli*, hepatitis B y C, aortitis sifilítica) y drogas.

También se han comunicado otros antígenos que jugarían un rol importante en la fisiopatogenia de la vasculitis, dado que son capaces de activar a los ANCA y generar daño endotelial[139]. La proteína de la membrana lisosomal de los neutrófilos o LAMP2, posee 100% de homología a una adhesina expresada por bacterias Gram negativas fimbriadas (FimH) y presenta alta prevalencia en pacientes con VAA tanto PR3 como MPO[140]. El antecedente de infecciones por patógenos fimbriados en quienes posteriormente desarrollan una GN focal necrotizante sugiere un fenómeno de autoinmunidad. Otra proteína, la moesina, identificada como un nuevo determinante antigénico del ANCA-MPO en el endotelio glomerular de modelos murinos[141], presenta alta prevalencia en vasculitis MPA. También han sido descriptos anticuerpos antiplasminógeno en el 25% con vasculitis PR3-ANCA con eventos tromboembólicos venosos y lesiones glomerulares características[142].

La participación de las células T en la patogenia de las VAA aún no es clara. Si bien los linfocitos T CD4+ están presentes en lesiones granulomatosas y vasculíticas activas y que factores derivados de la activación T (en especial IL-2) se correlacionan con la actividad de la enfermedad, la respuesta de dichas células no es constante y difiere para MPO y PR3[143]. Por su parte, el número de LB activados en la circulación se correlaciona con actividad en las VAA[144] y hemos comentados en esta guía que ensayos clínicos controlados demostraron que las terapias anti-CD20 (que deplecionan los LB) inducen la remisión en GPA y MPA. Una mejor caracterización de estas poblaciones celulares es mandatorio.

¿Están los ANCA involucrados en la patogénesis de las vasculitis sistémicas o son simplemente un epifenómeno?

Si bien todavía no se ha alcanzado un consenso claro sobre la patogenicidad de los ANCA, los resultados en modelos animales[145-147] sugieren la patogenicidad de los ANCA a través de la activación de neutrófilos y monocitos produciendo vasculitis necrotizante e inflamación extravascular aún en ausencia de células T funcionantes. Luego de la interacción antígeno-anticuerpo, los ANCA

inducen una activación prematura de los neutrófilos sobre la pared vascular con la consiguiente degranulación y liberación de enzimas citotóxicas, proteolíticas y ROS, generando lesión en la pared del vaso[148]. Además promueven la adhesión y subsecuente migración de los neutrófilos al endotelio[149]. Esta respuesta inflamatoria puede ser agravada por citoquinas y depende de la activación de la vía alternativa del complemento. La activación de los neutrófilos también provoca la formación de trampas o redes extracelulares de cromatina (NETs)[150] que constituirían una plataforma donde los antígenos MPO y PR3 estarían disponibles para iniciar una respuesta inmune.

Sin embargo en pacientes con vasculitis, las pruebas serológicas convencionales pueden ser a veces negativas, etiquetando a los mismos como vasculitis ANCA-negativo. Los títulos de ANCA, especialmente en vasculitis MPO, no correlacionan bien con la actividad de la enfermedad y además individuos sanos pueden naturalmente presentar anticuerpos anti-MPO y anti-PR3[151]. Esto podría explicarse debido a que la patogenicidad y la detección de los ANCA estarían dados por su especificidad según diferentes epitopes o determinantes antigénicos. Por ello los autoanticuerpos de epitopes MPO en individuos sanos serían diferentes a los presentes en las VAA. La especificidad de los determinantes antigénicos MPO para definir la patogenicidad fue evaluada en pacientes en remisión, con enfermedad activa, con ANCA-negativo y en controles sanos, logrando identificar epitopes específicos en la enfermedad activa y en individuos sanos (la mayoría de ellos estructurales)[152,153]. Un epitope lineal (aa447-459) fue exclusivo de enfermedad activa, encontrándose también en las fracciones totales de inmunoglobulinas de pacientes ANCA-negativo (enmascarando su actividad sérica por la ceruloplasmina)[152]. Su reactividad se redujo en la remisión. La especificidad del epitope definiría la patogenicidad del ANCA. Ciertos epitopes son reconocidos específicamente durante la enfermedad activa[153]. En resumen, no todos los MPO-ANCA parecen ser iguales, algunos serían patógenos y otros no.

¿Un ANCA positivo siempre es significativo de la presencia de una vasculitis sistémica?

La presencia o ausencia de ANCA no confirma ni exime el diagnóstico de vasculitis sistémica. Sin embargo, la demostración de un ANCA en títulos elevados es muy útil para el diagnóstico de una vasculitis sistémica al inicio de la presentación clínica.

Pacientes con GPA y compromiso renal presentan ANCA aproximadamente en 85%, con MPA 70% y EGPA 50%. En las formas limitadas de GPA, hasta 40% puede estar ausente. Los pacientes ANCA+ presentan más frecuentemente GN, hemorragia alveolar y afectación neurológica, mientras que los ANCA-negativo comprometen más pulmón y corazón. Los ANCA también pueden estar presentes con el uso de algunas drogas (propiltiouracilo, hidralazina, cocaína, penicilamina) así como en otras enfermedades autoinmunes (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colangitis esclerosante primaria, LES, AR) e infecciones crónicas.

¿La especificidad del ANCA guarda alguna relación con la forma de presentación de la vasculitis y la respuesta terapéutica?

El ANCA-PR3 es el serotipo predominante en GPA, mientras que ANCA-MPO se encuentra usualmente en MPA y EGPA. La presencia conjunta de ANCA-MPO y PR3 es altamente sospechosa de una VAA por drogas. La especificidad del ANCA presenta diferencias clínicas e histopatológicas en las vasculitis. Los pacientes con ANCA-PR3 muestran un mayor compromiso de órganos extra-renales e inflamación granulomatosa del tracto respiratorio alto y bajo con o sin compromiso renal concomitante. La enfermedad limitada al riñón ocurre principalmente en ANCA-MPO, observándose en estos casos mayor esclerosis glomerular, a diferencia del compromiso por ANCA-PR3, que presenta cambios inflamatorios más activos con un deterioro renal más rápido.

Estas diferencias conducen al propósito de categorizar la enfermedad por la especificidad del ANCA más que por su fenotipo clínico. Los ANCA-PR3 vs MPO exponen asociaciones genéticas distintivas aún mayores que las enfermedades asociadas (GPA y MPA) proveyendo un soporte biológico para la clasificación de las vasculitis en base a la serología[154]. La respuesta al tratamiento también podría ser diferente. En el estudio RAVE[51], la negativización de los ANCA-PR3 fue más significativa con RTX que con CFM (50% vs 17%, $p < 0.001$), aunque este hallazgo no se asoció con la remisión.

¿Podrían ser los ANCA biomarcadores adecuados en el seguimiento de la remisión y en el tratamiento de los pacientes con VAA?

Sería de gran utilidad contar con marcadores confiables de actividad para prevención de las recaídas y los riesgos de la IS. Aunque los ANCA son detectados con mayor frecuencia en la enfermedad activa, su utilidad como biomarcadores es motivo de controversia. A pesar que las recaídas no son frecuentes en ausencia de ANCA y LB detectables, muchos pacientes presentan remisiones sostenidas aun con ANCA persistente o recurrente.

Un MA reciente[155] evaluó si los títulos de ANCA durante la remisión son predictores de recaída e incluyó 9 estudios con ANCA persistente durante la remisión y 9 con elevación de los títulos durante la misma. El aumento del nivel de ANCA o su persistencia fueron solo predictores modestos de futura recaída, no encontrándose una clara indicación del control seriado de ANCA. Los estudios incluidos en este MA son heterogéneos y difieren significativamente en la especificidad del ANCA, en los métodos y definiciones empleadas, en el

momento de su medición seriada y en los regímenes terapéuticos utilizados.

El ANCA-PR3 se asocia a mayor riesgo de recaídas[156], principalmente en pacientes con compromiso renal sugiriendo que la especificidad del ANCA podría ser más predictivo e incluso proporcionar una herramienta más útil para predecir las recaídas que las categorías clínicas[157,158]. No obstante, en otros pacientes con ANCA-MPO, la elevación del ANCA durante la remisión predijo recaídas[159]. La presencia de ANCA-PR3 vs. ANCA-negativo no impresiona tener relación con el momento de la recaída ni con el órgano comprometido, y tampoco en la actividad de la enfermedad[160].

En un estudio reciente sobre el uso de RTX en el mantenimiento de la VAA[161], se destacaron como factores de riesgo para recaída, el ANCA-PR3 (p 0.039), la re-positivización del ANCA (p 0.0046) y la recomposición de LB dentro del año desde su última administración (p 0.0038). Otro trabajo[162] evaluó la pendiente de caída de los títulos de ANCA en una curva ROC como predictor de recaída y encontró que este método es predictivo en enfermedad grave y compromiso renal. Los incrementos de ANCA se correlacionaron con recaídas en 104 pacientes con compromiso renal (HR 11.09, IC95% 5.01 a 24.55), pero solo débilmente en 62 sin enfermedad renal (HR 2.79, IC95% 1.30 a 5.98), sugiriendo que los niveles de ANCA podrían ser más predictivos en algunos subgrupos de pacientes que en otros. Fussner y col.[158] revisaron los estudios incluidos en un MA[155] e incorporaron a su análisis trabajos posteriores[161-164], observando que los estudios disponibles analizan resultados que incluyen conjuntamente pacientes con diferentes fenotipos (GPA-MPA fundamentalmente). La relación entre los niveles de ANCA y la actividad de la enfermedad estaría determinada por múltiples factores metodológicos y clínicos: técnicas de detección, frecuencia de su medición, especificidad de los antígenos, manifestaciones clínicas y esquemas terapéuticos, entre otros.

Sobre la base de las evidencias actualmente disponibles, el interrogante sobre el uso de los niveles de ANCA como marcadores de recaída y de respuesta al tratamiento, no puede ser respondido. La utilidad clínica de las pruebas seriadas de ANCA para la predicción de recaídas y de las decisiones terapéuticas se ve afectada por múltiples factores, sugiriendo que los niveles de ANCA podrían ser útiles para guiar el tratamiento de pacientes seleccionados y en ciertas intervenciones.

Evolución de las VAA a largo plazo

El tratamiento de esta enfermedad inflamatoria multisistémica con GC e IS mejora la supervivencia pero con EA serios asociados observados en casi el 60% de las muertes en el primer año[16]. Las recaídas son frecuentes (40%) y las comorbilidades crónicas secundarias a la vasculitis o al tratamiento también están aumentadas[39].

Los trabajos a largo plazo se enfocan en el porcentaje de recaídas, supervivencia y remisión de ERCT con el objetivo de evaluar y definir los esquemas que presentan mejores resultados en el tiempo. En el largo plazo, en la evaluación de los ECCA más importantes de VAA[20, 29, 38, 52, 64, 100], el VDI relacionado con el tratamiento incluye como variables más frecuentemente informadas, la HTA (41.4%, IC95% 35.6 a 47.4), la osteoporosis (14.1% IC95% 9.9 a 18.2), la malignidad (12.6% IC95% 8.6 a 16.6) y la DBT (10.4% IC 05% 6.7 a 12)[165].

¿Qué aspectos pueden predecir la evolución a la ERCT en las VAA?

En la VAA, la GN con grave disfunción renal presagia un pobre pronóstico renal. En un estudio que evaluó los factores pronósticos que afectan la evolución renal y del paciente, la tasa de incidencia acumulativa de ERCT fue 26% a 1 año y 32% a 5 años. A los 4 meses del diagnóstico, índices histológicos bajos de cronicidad (OR 1.16, IC95% 1.04 a 1.30) y FG >10 ml/min (OR 2.77, IC95% 1.09 a 7.01) se asociaron significativamente con respuesta al tratamiento. En ausencia de vasculitis activa extrarrenal, el tratamiento con CFM no debería extenderse más allá del cuarto mes si aún no se alcanzó la independencia de diálisis[166].

Según la evaluación de los ECCA del grupo europeo EUVAS[165], la proporción de pacientes que alcanza el largo plazo (5 años) con FG < 50 ml/min o ERCT fue mayor en aquellos con vasculitis MPA.

Las vasculitis ANCA-MPO con GNRE pueden desarrollar ERCT a pesar de una respuesta inicial favorable al tratamiento. La proteinuria basal elevada (>2 g/día) y persistente y niveles de ANCA elevados aun después de la remisión se asociaron a peor evolución renal[167]. El valor predictivo de la biopsia renal a largo plazo fue limitado[167], mientras que en el estudio CYCAZAREM[20], las lesiones renales crónicas fueron potenciales predictores de evolución renal a 18 meses, siendo el porcentaje de glomérulos normales el predictor más importante de FG basal, al igual que la presencia de necrosis fibrinoide en la GN crecéntica[168]. La clasificación validada de Berden y col.[169] sugiere que los hallazgos en las biopsias renales pueden ser predictores de pronóstico. La presencia de ≥50% de esclerosis glomerular global (forma esclerótica) presenta altas probabilidad de evolución a la ERCT y ≥50% de glomérulos normales (forma focal) presenta altas chances de recuperación renal. Las formas crecénticas (≥50% de semilunas celulares) y las formas mixtas presentan riesgo intermedio. Estas categorías correlacionan con el FG basal pero en el largo plazo pueden evolucionar significativamente en forma diferente. Las características histológicas en la biopsia al momento del diagnóstico pueden predecir el efecto de la IS sobre la evolución renal.

Los pacientes con VAA y GNRE que presentaron más de 1/3 de los glomérulos totalmente esclerosados o con fibrosis intersticial estuvieron en HD crónica a los 24 meses mientras que aquellos con lesiones agudas graves que recibieron tratamiento agresivo presentaron mejor recuperación[66,170].

¿Cuál es la mortalidad en las VAA y qué factores se encuentran asociados?

La mayoría de las muertes dentro del primer año ocurrieron por EA relacionados al tratamiento (infecciones 48%) o por complicaciones relacionadas con la enfermedad (19%), mientras que aquellas que ocurrieron más tardíamente, se relacionaron con enfermedad cardiovascular (26%) y neoplasias (22%), siendo la tasa de mortalidad comparada con la población general según sexo y edad, de 2.6 (IC95% 2.2 a 3.1, $p < 0.0001$)[19]. La ERC, el *score* de BVAS muy elevado, la presencia de ANCA-MPO, la hemoglobina baja, la elevada actividad de la enfermedad y el daño acumulado en órganos blanco, son todos predictores importantes de mortalidad. La acumulación de EA graves (infecciones, leucopenia y otros) es una determinante de mortalidad individual en la VAA, con un 40% más de riesgo de muerte aun después del primer año[16]. Dado el curso relativamente rápido de evolución de la VAA grave, las co-morbilidades crónicas asociadas a ERCT no tendrían el mismo impacto. La presencia de GNRE en el curso de la VAA también presagia pobre supervivencia, por lo que tanto el diagnóstico temprano y el inicio precoz del tratamiento son muy importantes[166].

En el análisis a 5 años del grupo EUVAS[165] que involucró a 735 pacientes, el 18% murió al cabo de ese plazo. Las causas conocidas en 84 de ellos fueron atribuidas a vasculitis (19%), a IS (28.6%) y a sepsis (36.5%), observándose que la mortalidad fue menor en las VAA tempranas. La evaluación a largo plazo (4 a10 años) de los pacientes con grave fallo renal del estudio MEPEX[64] coloca en controversia el potencial beneficio atribuido hasta el momento a la PF al no encontrar diferencias en el objetivo compuesto de muerte o ERCT a partir del año: 68% con MPS y 58% con PF, observando que el 50% de los pacientes con VAA grave fallecieron y casi 2/3 de la cohorte presentó ERCT/muerte. Las causas más frecuentes de muerte en el largo plazo fueron las infecciones (25% con MPS vs. 43% con PF), siguiendo en frecuencia los eventos cardiovasculares (17% con MPS vs. 11% con PF).

No obstante, es muy importante tener en cuenta que en la mayoría de estas cohortes no se han incluido pacientes muy añosos ni severamente enfermos, lo que podría estar limitando la determinación de la verdadera tasa de mortalidad atribuible a la enfermedad en las VAA graves. La supervivencia acumulada a 5 años en pacientes en HD es inferior a aquellos con función renal conservada y equiparable a VAA activa[171].

Por lo tanto, la evolución en el largo plazo de la VAA grave sigue siendo desfavorable (Fig. 14).

En un seguimiento a largo plazo de 118 pacientes con EGPA (estudio relevante, dado la infrecuente incidencia de esta forma de vasculitis)[172], la edad (> 65 años) fue el único factor asociado a muerte durante el seguimiento ($p < 0.001$) en concordancia con otros resultados.

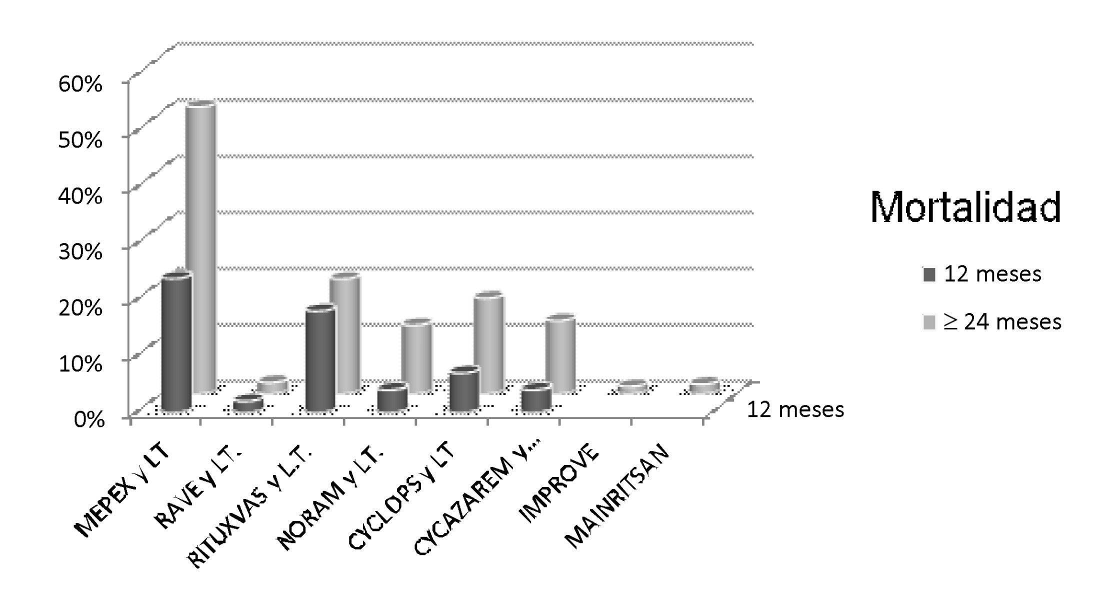


Fig. 14.– Mortalidad desde los 12 meses

La supervivencia acumulada a 5 años en pacientes en HD es inferior a aquellos con función renal conservada y equiparable a VAA activa[171].

Recomendaciones y niveles de evidencia

Con los estudios de calidad disponibles acerca de la eficacia de los diferentes esquemas terapéuticos de las VAA según gravedad, desarrollamos las siguientes recomendaciones:

En la etapa de inducción:

1. En VAA generalizadas graves (GPA, MPA) con GNRE, el tratamiento combinado (MPS ev más CFM ev o vo) es considerado de primera línea, dado que ha demostrado ser eficaz en alcanzar la remisión. ***Nivel de evidencia Ia, grado A de recomendación.***
2. En niños, según estudios de cohortes, asumiendo similares patrones clínicos a la población adulta, especialmente en VAA generalizadas graves (GPA) con GNRE, se recomienda el esquema convencional de tratamiento (MPS ev y CFM en pulsos ev), seguido de GC vo en descenso progresivo. ***Nivel IIb de evidencia, grado B de recomendación.***
3. No se recomienda el uso de CFM ev a largo plazo, dado el mayor riesgo de recaídas (la dosis acumulada ev equivale al 50% de la dosis total alcanzada por vo) sin diferencias en la seguridad entre ambas vías. ***Nivel de evidencia Ia, grado A de recomendación.***
4. La CFM está contraindicada cuando la dosis acumulativa excede la dosis segura en adultos (<36 g/vida), dado el incremento en el riesgo de infecciones, tumores malignos o infertilidad en mujeres jóvenes. ***Nivel de evidencia Ia, grado A de recomendación.*** La CFM está contraindicada cuando la dosis acumulativa excede la dosis segura en niños (180 mg/kg/vida), dado el incremento en el riesgo de infecciones, tumores malignos o infertilidad en adolescentes. ***Nivel de evidencia IIb, grado B de recomendación.***
5. Cuando se utiliza CFM, los controles clínicos y de laboratorio son similares en ambos grupos etarios: riguroso monitoreo del recuento de glóbulos blancos pre y post-infusión **(*Nivel de evidencia IIb, grado B de recomendación*)**, estricto control de la hiperhidratación para disminuir el riesgo de EA (cistitis hemorrágica y SIHAD). ***Nivel de evidencia IIb, grado B de recomendación.***
6. En los pacientes tratados con CFM o RTX, la adición de CMX estaría indicada como profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii,* en ambos grupos etarios. ***Nivel de evidencia IIb, grado B de recomendación.***
7. El RTX en combinación con GC, es recomendado como una opción terapéutica para inducir la remisión en adultos con VAA generalizadas (GPA, MPA) cuando la dosis acumulativa de CFM excede la dosis máxima recomendable, cuando está contraindicada o no es tolerada o si la VAA permanece activa o progresa a pesar de haber recibido CFM por 3 a 6 meses en personas con riesgos de EA graves (tumores, infecciones). ***Nivel de evidencia Ib, grado B de recomendación.***
8. En VAA sistémica temprana (GPA o MPA de debut) y FG>60ml/min/1.73 m^2 de superficie corporal, el tratamiento combinado con MTX y GC estaría indicado, dado que ha demostrado ser tan eficaz y con menor toxicidad que la CFM para la etapa de inducción, siendo menos eficaz en el control de la enfermedad (recaídas) durante el mantenimiento. ***Nivel de evidencia Ib, grado B de recomendación.***
9. En insuficiencia renal y/o hepática el uso de MTX está contraindicado, siendo en estos casos el MF más GC una opción terapéutica alternativa. ***Nivel de evidencia Ib, grado B de recomendación.***
10. La PF como terapia coadyuvante estaría indicada en VAA (GPA, MPA) grave con GNRE, a fin de mejorar la supervivencia renal (***Nivel de evidencia Ia, grado B de recomendación)*** o en niños y adultos con requerimiento dialítico y/o hemorragia pulmonar ***Nivel de evidencia IIb, grado C de recomendación.*** No hay evidencia suficiente en los trabajos publicados que permita recomendar el uso de IVIG en la etapa de inducción de VAA en adultos y niños.

En la etapa de mantenimiento:

11. Luego de alcanzar la remisión, la CFM debería reemplazarse por AZA asociada a dosis más bajas de GC durante 18 meses, especialmente en GPA. ***Nivel de evidencia IIb, grado B de recomendación.***
12. El MTX es una opción terapéutica válida en el mantenimiento de la remisión, con FG>60ml/min/1.73m^2 de superficie corporal. ***Nivel de evidencia Ib, grado B de recomendación.***
13. Si bien la terapia combinada LF más GC impresiona ser más efectiva que el MTX en el mantenimiento de la remisión, demostró ser menos segura. ***Nivel de evidencia Ib, grado B de recomendación.***
14. Luego de alcanzar la remisión, la CFM debería reemplazarse por AZA asociada a dosis más bajas de GC durante 18 meses, especialmente en pacientes con GPA. ***Nivel de evidencia IIb, grado B de recomendación.***

En enfermedad con recaídas:

15. En pacientes que presentan recaída menor debería incrementarse la dosis de GC vo (***Nivel de evidencia IIb, grado C de recomendación***), con igual conducta terapéutica en niños con esta enfermedad. ***Nivel de evidencia IIb, grado C de recomendación.***

16. En pacientes con recaída mayor, el RTX más GC vo sería considerada una intervención terapéutica eficaz. ***Nivel de evidencia Ia, grado A de recomendación.*** Similar conducta se aplica en niños.
17. En pacientes con recaída mayor, la CFM ev también es una intervención terapéutica eficaz si la dosis acumulativa lo permite (<36 g adultos o ≤180 mg/kg/vida en niños). ***Nivel de evidencia Ib, grado B de recomendación.***
18. La indicación de PF y/o MPS en pulsos ev pueden ser consideradas en estos pacientes. ***Nivel de evidencia IIb, grado C de recomendación***

En enfermedad refractaria:

19. El RTX en VAA refractarias a CFM y GC podría ser efectivo especialmente si no ha sido utilizado previamente. ***Nivel de evidencia IIb, grado B de recomendación.***
20. La PF como terapia coadyuvante estaría indicada en VAA (GPA, MPA) graves con GNRE, a fin de mejorar la supervivencia renal ***(Nivel de evidencia Ia, grado B de recomendación)*** o en aquellos con requerimiento dialítico y/o hemorragia pulmonar. ***Nivel de evidencia IIb, grado C de recomendación.***

Esta guía de recomendaciones ha sido basada en una extensa revisión de la evidencia disponible, con el propósito de brindar a los médicos en su práctica diaria, un abordaje racional de las VAA con compromiso renal en función de la gravedad y en los distintos escenarios clínicos de presentación de esta compleja enfermedad.

Agradecimientos: Agradecemos la colaboracion del Prof. Dr Miguel Nadal por su valiosa revisión de este trabajo de investigación, de Mercedes Flores Di Rago, Bibliotecaria Documentalista, por la búsqueda bibliográfica y al Dr. Alejandro Iotti, médico patólogo, por la imagen que ilustra la tapa de esta Guía.

Agradecemos la colaboración de Productos Roche para el financiamiento de la publicación del presente suplemento.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Hunter GG, Arend WP, Bloch DA, et al. The American College of rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1065-7.
2. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1135-6.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
4. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-17.
5. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994; 87: 671-8.
6. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1827-32.
7. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, et al.; International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). A disease specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum* 2001; 44: 912-20.
8. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 371-80.
9. Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 771-6.
10. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) (I). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
11. Tomasson G, Boers M, Walsh M, et al. Assessment of health-related quality of life as an outcome measure in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 273-9.
12. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R , Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P; French Vasculitis Study Group (FVSG) . The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 19-27.
13. Centre for Evidence-Based Medicine (CEMB) de Oxford. En: *http: //www.cebm.net/*oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence/; consultado el 02/06/2015.
14. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Fauci AS. The treatment of Wegener's Granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1322-9.
15. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener Granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 477-84.
16. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1036-43.
17. Wall N, Harper L. Complications of long-term therapy for ANCA-associated systemic vasculitis. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 523-32.
18. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
19. Flossmann, O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 488-94.

20. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
21. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancies and cyclophosphamide exposure in Wegener's Granulomatosis. *J Rheumatol* 2008; 35: 11-3.
22. Juárez Villegas S, Enrique L, Medina Sansón. Ciclofosfamida a dosis escaladas en tumores sólidos malignos en población pediátrica: Experiencia en el Hospital México Federico Gómez. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1999; 56: 313-7.
23. Faurchou M., Sorensen IJ, Mellemkjaer L , et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Reumatol* 2008; 35: 100-5.
24. Prasad N, Gulati S, Sharma RK, Singh U, Ahmed M. Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Ped Nephrol* 2004; 19: 494-8.
25. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2187-98.
26. Haubitz M, Frei U, Rother U, Brunkhorst R, Koch KM. Cyclophosphamide pulse therapy in Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 531-5.
27. Adu D, Pall A, Luqmani RA, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM* 1997; 90: 401-9.
28. de Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2018-27.
29. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150: 670-80.
30. Walters G, Willis N, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrology* 2010: 11: 12.
31. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 955-60.
32. Akikusa JD, Schneider R, Harvey EA, et al. Clinical features and outcome of pediatric Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 837-44.
33. Bohm M, Gonzalez Fernandez MI, Ozen S, et al. Clinical features of childhood granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Pediatr Rheumatol Online J* 2014; 12: 18.
34. Harper L, Savage O. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieh century- a disease of older patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 495-501.
35. Pagnoux C, Quéménéur T, Ninet J, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years old or older. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1117-27.
36. Jayne D. Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 48-55.
37. Furst DE. Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 20-5.
38. De Groot K, Rasmussen N, Bacon P, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatism* 2005; 52: 2461-9.
39. Faurschou M, Westman K, Rasmussen N, et al. on behalf of the European Vasculitis Study Group. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatism* 2012; 64: 3472-7.
40. Villa-Forte A, Clark TM, Gomes M, et al. Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in wegener granulomatosis: A 12-year single-practice experience. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 269-77.
41. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation* 1997; 63: 39-47.
42. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005; 14 (Suppl 1): 2-8.
43. Neumann I, Fuhrmann H, Fang IF, Jaeger A, Bayer P, Kovarik J. Association between mycophenolic acid 12-h trough levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3514-20.
44. Koukoulaki M, Jayne DR: Mycophenolate mofetil in antineutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2006; 102: 100-7.
45. Stassen PM, Tervaert JW, Stegeman CA: Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 798-802.
46. Silva F, Specks U, Kalra S, et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement - a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 445-53.
47. Draibe J, Poveda R, Fulladosa X, et al. Use of mycophenolate in ANCA-associated renal vasculitis: 13 years of experience at a university hospital. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 132-7.
48. Hu W, Liu CH, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1307-12.

49. Han F, Liu G, Zhang X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol* 2011; 33: 185-92.
50. Martin F, Chan AC. Pathogenic roles of B cells in human autoimmunity: insights from the clinic. *Immunity* 2004; 20: 517-27.
51. Stone J, Merkel P, Spiera R, et al. for the RAVE–ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221-32.
52. Jones R, Cohen Tervaert J, Hauser T, et al., for the European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211-20.
53. Specks U, Merkel P, Seo P, et al., for the RAVE-ITN Research Group. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 417-27.
54. Miloslavsky E, Specks U, Merkel P, et al. for the Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. A*rthritis Rheumatism* 2013; 65: 2441-9.
55. Jones R, Furuta S, Cohen Tervaert J, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1178-82.
56. Geetha D, Specks U, Stone J, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 976-85.
57. Walsh M, Merkel P, Peh CH, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013, 14: 73.
58. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* Supplements 2012; 2: 37-68.
59. Schwarts j, Winters JL, Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 2013; 28: 145-284.
60. Lockwood C, Boultonjones J, Lowenthal R, Simpson I, Peters D. Recovery from Good-Pasture syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *Br Med J* 1975; 2: 252-4.
61. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 289-98.
62. Bautz DJ, Preston GA, Lionaki S, et al. Antibodies with dual reactivity to plasminogen and complementary PR3 in PR3-ANCA vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2421-9.
63. Glöckner W, Sieberth H, Wichmann H, et al. Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis: a controlled, multi-center study. *Clin Nephrol* 1988; 29: 1-8.
64. Jayne D, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma Eechange or high-dosage methylprednisolone as adjuntive therpay for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180-8.
65. de Lind van Wijngaarden R, Hauer H, Wolterbeek R, et al. for the European Vasculitis Study Group (EUVAS). Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2264-74.
66. de Lind van Wijngaarden R, Hauer H, Wolterbeek R, et al. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2189-97.
67. Walsh M, Casian A, Flossmann O, et al. (EUVAS). Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous. *Kidney Int* 2013; 84: 397-402.
68. Mauri J, Gonzalez M, Poveda R. Therapeutic plasma exchange in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis**.** Plasma therapy and transfusion. *Technology* 1985; 6: 587-91.
69. Rifle G, Chalopin JM, Zech P, et al. Treatment of idiopathic acute crescentic glomerulonephritis by immunodepression and plasma-exchanges. A prospective randomized stud**y**. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981; 18: 493-502.
70. Pusey CH, Rees A, Evans D, Peters D, Lockwood M. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991; 40: 757-63.
71. Cole E, Cattran D, Magil A, et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 261-9.
72. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, et al. Plasma Exchange for Renal Vasculitis and Idiopathic Rapidly Progressive Glomerulonephritis: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 566-74.
73. Guillevin L, Cevallos R, Durand-Gasselin B, Lhote F, Jarrousse B, Callard P. Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Indications of plasma exchanges, meta-analysis of 2 randomized studies on 140 patients, 32 with glomerulonephritis. *Ann Med Interne (Paris)* 1997; 148: 198-204.
74. Zaüner I, Bach D, Braun N, et al. Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long-term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 28-35.
75. Szpirt W, Heaf J and Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis- a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 206-13.
76. Szpirt W, Rasmussen N, Petersen J. Long term outcome and prognostic factors in randomized study of plasma exchange and cyclosporine A in Wegeners granulomatosis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: A1. Ref Type: Abstract.

77. Frasca G, Soverini M, Falaschini A, Tampieri E, Vangelista A, Stefoni S. Plasma Exchange treatment improves prognosis of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis: a case-control study in 26 patients from a single center. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 540-6.
78. Klemmer P, Chalermskulrat M, Reif M, Hogan S, Henke D, Falk R. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1149-53.
79. Booth A, Almond M, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: A 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 776-84.
80. Pepper R, Chanouzas D, Tarsi R, et al. Intravenous cyclophosphamide and plasmapheresis in dialysis-depent ANCA-associates vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 219-24.
81. de Joode A, Sanders J, Martin Smid W, Stegman C. Plasmapheresis rescue therapy in progressive systemic ANCA-associated vasculitis: Single-center results of stepwise escalation of immunosuppression. *J Clin Apher* 2014; 29: 266-72.
82. Lauque D, Cadrenel J, Lazor R, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A syudy of 29 cases and review of literature. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Malaides "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 222-33.
83. Casian A, Szpirt W, Jayne DWR, et al. A comparison of two international multi-centre surveys of plasma exchange practices in ANCA associated vasculitis. Abstract. EDTA Congress 2011 Prague.
84. Gregersen JW, Kristensen T, Krag S, Birn H, Ivarsen P. Early plasma exchange improves outcome in PR3-ANCA-positive renal vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: S39-S47
85. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994: 23: 817-27.
86. Gaskin G, Pusey CD. Plasmapheresis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Ther Apher* 2001; 5: 176-81.
87. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 42-47.
88. Smith JW, Weinsten R, Hillyer KL. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion* 2003; 43: 820-2.
89. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2007; 22: 106-75.
90. Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Bandarenko N, Winters JL. The new approach to assignment of ASFA categories-introduction to the fourth special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2007; 22: 96-105.
91. Shaz BH, Linenberger ML, Bandarenko N, et al. Category IV indications for therapeutic apheresis: ASFA fourth special issue. *J Clin Apher* 2007; 22: 176-80.
92. Nagelkerke SQ, Kuijpers TW. Immunomodulation by IVIg and the role of Fc-gamma receptors: classic mechanisms of action after all? *Front Immunol* 2015; 5: 674.
93. Jayne D, Chapel H, Adu D, Misbah S, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Q J Med* 2000; 93: 433-9.
94. Fortin P, Tejani A, Bassett K, Musini V. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD007057.
95. Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, et al. Intravenous Immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidily progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: S17-8.
96. Ito-Ihara T, Ono T, Nogaki F, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract* 2006; 102: c35-c42.
97. Flossmann O, Bacon P, De Groot K, Jayne D, Rasmussen N, Seo P. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 283-92.
98. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. Paediatric rheumatology international trials organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798-806.
99. Walsh M, Faurschou M, Berden A, et al. Long-term follow-up of cyclophosphamide compared with azathioprine for initial maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1571-6.
100. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. EuropeanVasculitis Study Group (EUVAS). *JAMA* 2010; 304: 2381-8.
101. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis. Induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2666-73.
102. Reinhold-Keller E, Fink C, Herlyn K, Gross WL, De Groot K. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 326-32.
103. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, et al. German Network of Rheumatic Diseases. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1087-91.
104. de Groot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, Paulsen J, Heller M, Gross WL. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalised Wegener's granulomatosis. Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2052-61.

105. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2004; 43: 315-20.
106. Fiehn C, Rochel E, Ho AD, Max R. Dose escalation of leflunomide (LEF) to 40 mg once daily in patients with rheumatoid arthritis and insufficient response to standard dose LEF. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 746-7.
107. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa J, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359: 2790-803.
108. Rhee E, Karen A. Laliberte, and John L. Niles. Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1394-400.
109. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3760-9.
110. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3770-8.
111. Calich AL, Puéchal X, Pugnet G, et al. for the French Vasculitis Study Group. Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients. *J Autoimmun* 2014; 50: 135-41.
112. Pendergraft III W, Cortazar F, Wenger J, et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 736-44.
113. Ferraro AJ, Smith SW, Neil D, Savage CO. Relapsed Wegener's granulomatosis after rituximab therapy-B cells are present in new pathological lesions despite persistent 'depletion' of peripheral blood. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3030-2.
114. Jones RB, Smith R, Guerry MJ, et al. Protocolized versus nonprotocolized RTX treatment for refractory ANCA-AAV. *Clin Exp Immunol* 2011; 164: 58.
115. Niles J, McGrath M, Laliberte K. Continuous RTX therapy for ANCA-AAV. *Clin Exp Immunol* 2011; 164: 62.
116. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. for the French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1771-80.
117. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al., for the Rituximab in ANCA-associated vasculitis-immune tolerance network research group. Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2014; 66: 3151-9.
118. Bunch DO, McGregor JG, Khandoobhai NB, el al. Decreased CD5□ B cells in active ANCA vasculitis and relapse after rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 382-91.
119. Wilde B, Thewissen M, Damoiseaux J, et al. Regulatory B cells in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1416-9.
120. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. N *Engl J Med* 2005; 352: 351-61.
121. Stegeman C A, Cohen Tervaert J W, De Jong PE, Kallenberg CG. For the dutch co-trimoxazole wegener study group. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 16-20.
122. Zycinska K, Wardyn KA, ZielonkaTM, Krupa R, LukasW. Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *Eur J Med Res* 2009; 14: 265-7.
123. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al.Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic poliangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1186-97.
124. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al.Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 586-94.
125. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 686-93.
126. Guillevin L, Cohen P, Mahr A, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic poliangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 93-100.
127. Pullerits R, Ljevak M, Vikgren J, Bokarewa M. Off-Trial Evaluation of the B cell-targeting treatmentin the refractory cases of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: Long-term follow-up from a single centre. *Scand J Immunol* 2012: 76: 411-20.
128. Roll P, Ostermeier E, Haubitz M, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Results from a German Registry (GRAID). *J Rheumatol* 2012; 39: 2153-6.
129. Guillevin L. Treatment of Severe and/or Refractory ANCA-Associated Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16: 430.
130. Josselin L, Mahr A, Cohen P, et al. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1343-6.
131. de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, et al. Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomized multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: S63-71.
132. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 717-21.

133. Birck R, Warnatz K, Lorenz H, et al. 15-deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: A six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 440-7.
134. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al., for the French Vasculitis Study Group. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 308-17.
135. Laurino S, Chaudhry A, Booth A, Conte G, Jayne D. Prospective study of TNFalpha blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3307-14.
136. Walsh M, Chaudhry A, Jayne D. Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1322-7.
137. Lockwood CM, Thiru S, Stewart S, et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with humanized monoclonal antibodies. *QJM* 1996; 89: 903-12.
138. Renauer P, Coit P, Sawalha Amr H. Epigenetics and Vasculitis: a Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2015; 21.
139. Kain R, Exner M, Brandes R, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008; 14: 1018-9.
140. Kain R, Tadema H, McKinney EF, et al. High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 556-66.
141. Nagao T, Suzuki K, Utsunomiya K, et al. Direct activation of glomerular endothelial cells by anti-moesin activity of anti-myeloperoxidase antibody. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2752-60.
142. Berden AE, Nolan SL, Morris HL, Bertina RM, et al. Anti-plasminogen antibodies compromise fibrinolysis and associate with renal histology in ANCA associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2169-79.
143. Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Primary glomerular disease. Brenner BM (editor): The kidney, 8th ed, Elsevier Inc, 2008, pp 987-1046.
144. Popa ER, Stegeman CA, Bos NA, Kallenberg CG, Tervaert JW. Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 885.
145. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 4115-9.
146. Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002; 110: 955-63.
147. Little MA, Smyth CL, Yadav R, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood* 2005; 106: 2050-8.
148. Savage CO, Pottinger BE, Gaskin G, Pusey CD, Pearson JD. Autoantibodies developing to myeloperoxidase and proteinase 3 in systemic vasculitis stimulate neutrophil cytotoxicity toward cultured endothelial cells. *Am J Pathol* 1992; 141: 335-42.
149. Radford DJ, Luu NT, Hewins P, Nash GB, Savage CO. Antineutrophil cytoplasmic antibodies stabilize adhesion and promote migration of flowing neutrophilson endothelial cells. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2851-61.
150. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009; 15: 623-5.
151. Cui Z, Zhao MH, Segelmark M, Hellmark T. Natural autoantibodies to myeloperoxidase, proteinase 3, and the glomerular basement membrane are present in normal individuals. *Kidney Int* 2010; 78: 590-7.
152. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest* 2013; 123: 1773-83.
153. Gou S-J, Xu PC, Chen M, Zhao MH. Epitope analysis of anti-myeloperoxidase antibodies in patients with ANCA-associated vasculitis. *PLoS One* 2013; 8: e60530.doi: 10.1371.
154. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subset within ANCA-associated vascultis. *N Engl J Med* 2012; 367: 214-23.
155. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis: a metaanalysis. *Rheumatology (Oxford*) 2012; 51: 100-9.
156. Franssen C, Stegeman C, Kallenberg C, et al. Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. *Kidney Int* 2000; 57: 2195-206.
157. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3452-62.
158. Fussner LA, Specks U. Can antineutrophil cytoplasmic antibody levels be used to inform treatment of pauci-immune vasculitis? *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 231-40.
159. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, et al. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with non renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 537-42.
160. Arimura Y, Kawashima S, Yoshihara K, Komagata Y, Kaname S, Yamada A. The role of myeloperoxidase and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCAs) in the pathogenesis of human MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 634-7.
161. Finkielman JD, Merkel PA, Schroeder D, et al. WGET Research Group. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 611.

162. Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al. Long-term follow-up of patients whoreceived repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associatedvasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1153-60.
163. Rasmussen N, Salmela A, Ekstrand A, et al. European Vasculitis Study Group (EUVAS). Changes in proteinase 3 antineutrophil cytoplasm autoantibody levels in early systemic granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) may reflect treatment rather than disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: S38-44.
164. Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M, Desseaux K, Guillevin L. Are antiproteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 313-8.
165. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeitic trials. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 177-84.
166. Lee T, Gasim A, Derebail VK, et al. Predictors of treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis with severe kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 905-13.
167. Franssen C, Stegeman C, Oost-Kort W, et al. Determinants of renal outcome in anti-myeloperoxidase-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1915-23.
168. Hauer H, Bajema I, van Houwelingen HC, et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: A prospective clínico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1732-42.
169. Berden A, Ferrario F, Hagen E, et al. Histopatologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1628-36.
170. Zaüner I, Bach D, Braun N, et al. Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long-term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 28-35.
171. Lionaki S, Hogan S, Jennette C, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int* 2009; 76: 644-51.
172. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churge Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* 2013; 43: 60-9.